



**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
«Ανάπτυξη Δερμοκαλλυντικών Προϊόντων για δέρματα με τάση για
ακμή»**

Πίσκαπα Ελευθερία

A.M.: AK212221

Επιβλέπων Καθηγητής: Παπαγεωργίου Σπυρίδων, Επίκουρος Καθηγητής

ΑΘΗΝΑ, 2023



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

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

Master Thesis

Development of Dermoceutical products for acne-prone skin

Piskapa Eleftheria

Reg. No: AK212221

Supervisor: Papageorgiou Spyridon, Assistant Professor

ATHENS, 2023



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

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
Ανάπτυξη Δερμοκαλλυντικών Προϊόντων για δέρματα με τάση για Ακμή**

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

Α/Α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	Αθανασία Βαρβαρέσου	Καθηγήτρια Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών	
2	Σπυρίδων Παπαγεωργίου	Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών	
3	Φωτεινή Μέλλου	Ακαδημαϊκή Υπότροφος Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη ΠΙΣΚΑΠΑ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ του ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ, με αριθμό μητρώου 212221 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων» του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία.

Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

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

Η Δηλούσα

Ονοματεπώνυμο / Ιδιότητα
Πίσκαπα Ελευθερία / Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

ΠΙΣΚΑΠΑ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ



Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα

(Υπογραφή)

Πνευματική ιδιοκτησία © 2023 Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Όλα τα δικαιώματα διατηρούνται

Copyright © 2023 University of West Attica

All rights reserved.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ανάπτυξη Δερμοκαλλυντικών Προϊόντων για δέρματα με τάση για Ακμή

Ελευθερία Πίσκαπα

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, 2023

Η παρούσα ερευνητική διπλωματική εργασία έχει ως στόχο την ανάπτυξη ενός δερμοκαλλυντικού προϊόντος για δέρματα με τάση ακμής, με καινοτόμα δραστικά συστατικά για τον σκοπό αυτό, φιλικά προς το μικροβίωμα του δέρματος, τα οποία μελετήθηκαν ενδελεχώς βιβλιογραφικά. Στο τελικό προϊόν μελετήθηκε η φυσικοχημική & μικροβιολογική σταθερότητα, αφού διερευνήθηκε η κατάλληλη περιεκτικότητα βασικών συστατικών, αλλά και αντιμικροβιακών παραγόντων. Γίνεται εκτεταμένη ανάλυση του δέρματος και της δομής αυτού, του ορισμού του φυσιολογικού μικροβιώματος και των παθήσεων που προκύπτουν από τις διαταραχές του. Επιπλέον αναλύεται λεπτομερώς η ακμή και τα είδη ακμής, καθώς και νεότερες αναφορές σχετικά με την ακμή, και νεότερα δραστικά συστατικά που χρησιμοποιούνται σε συνθέσεις δερμοκαλλυντικών προϊόντων για την ακμή.

Λέξεις κλειδιά: Ακμή, μικροβίωμα δέρματος, συστατικά για ακμή, δερμοκαλλυντικά για ακμή, διαταραχή μικροβιώματος, σύνθεση προϊόντος για ακμή, *propionobacterium acnes*

ABSTRACT

Eleftheria Piskapa

Department of Biomedical Sciences

University of West Attica, 2023

The present research thesis aims to develop a cosmeceutical product for acne-prone skin, with innovative active ingredients for this purpose, friendly to the skin microbiome, which were thoroughly studied bibliographically. In the final product, the physicochemical & microbiological stability was studied, after testing the appropriate content of fundamental components, as well as antimicrobial agents. There is an extensive analysis of the skin and its structure, the definition of skin microbiome and the diseases resulting from its disorders. In addition, acne and types of acne are analyzed in detail, as well as newer reports on acne, and newer active ingredients used in acne skin cosmetic formulations.

Keywords: acne, skin microbiome, acne ingredients, acne cosmeceuticals, microbiome disruption, acne cosmetic formulation, propionobacterium acnes

Ευχαριστίες

Θερμές ευχαριστίες στον επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας και Επίκουρο Καθηγητή του τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, κ. Παπαγεωργίου Σπύρο, για την απεριόριστη στήριξη και συμπαράστασή του στην σπουδαστική πορεία μου, από την πρώτη ημέρα των προπτυχιακών σπουδών, ως αυτή τη μέρα που ολοκληρώνω με επιτυχία το πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών μου. Αποτέλεσε σημαντική έμπνευση για μένα να συνεχίσω και να εμβαθύνω τις γνώσεις μου στην επιστήμη της Κοσμητολογίας.

Ευχαριστώ επίσης θερμά για την συμβολή τους και τις γνώσεις που μου έχουν μεταλαμπαδεύσει τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος και την κ. Βαρβαρέσου Αθανασία, διευθύντρια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος που συμμετείχα.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, για την αμέριστη στήριξη και ώθηση που απλόχερα μου παρέχουν σε όλη την πορεία των σπουδών μου.

Βιογραφικό CV

Ελευθερία Πίσκαπα

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

Τίτλος: Ανάπτυξη Δερμοκαλλυντικών Προϊόντων για δέρματα με τάση για Ακμή

Επιστημονικό Πεδίο: Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία

Βιογραφικά Στοιχεία: Εκπαιδύτρια Αισθητικός με προϋπηρεσία ως Αισθητικός Ιατρού και παράλληλη ενασχόληση στον τομέα Έρευνας και Ανάπτυξης καλλυντικών προϊόντων

Προσωπικά Στοιχεία: Άγαμη

Email: elpis.piskapa121@gmail.com

Εκπαίδευση: Απόφοιτος Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών Π.Α.Δ.Α

Τομέας Αισθητικής και Κοσμητολογίας

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 Σεπτέμβρη , 2023.

ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΟΣ: Παπαγεωργίου Σπυρίδων

Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών

Πίνακας περιεχομένων

1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	11
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ	11
1.2.1 ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ	12
1.2.2 ΧΟΡΙΟ	13
1.2.3 ΥΠΟΔΕΡΜΑ	14
1.3 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ	14
1.4 ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ	15
1.4.1. ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ	16
1.4.2. ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ	18
1.4.2.1. ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ	18
1.4.2.2. ΣΜΗΓΜΑΤΟΡΡΟΪΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ	19
1.4.2.3. ΡΟΔΟΧΡΟΥΣ ΝΟΣΟΣ	19
1.5 ΑΚΜΗ	20
1.5.1. ΦΑΓΕΣΩΡΙΚΗ ΑΚΜΗ	20
1.5.2. ΒΛΑΤΙΔΟΦΛΥΚΤΑΙΝΩΔΗΣ ΑΚΜΗ	21
1.5.3. ΟΖΙΔΙΟΚΥΣΤΙΚΗ ΑΚΜΗ	22
1.5.4. ΑΛΛΕΣ ΜΟΡΔΕΣ ΑΚΜΗΣ	22
1.6. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΚΜΗΣ	23
1.6.1. ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΚΜΗΣ	24
1.7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΚΜΗΣ	25
1.7.1. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΜΗ	26
1.7.2. ΤΟΠΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΜΗ	27
1.8. ΔΕΡΜΟΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΜΗ	28
1.8.1. ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΜΗ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥΣ	31
2. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	38
2.1 ΟΡΓΑΝΟΛΟΓΙΑ – ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ	38
2.1.1 ΟΡΓΑΝΟΛΟΓΙΑ	38
2.1.2. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ	38
2.2 ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΓΙΑ ΔΕΡΜΑΤΑ ΜΕ ΤΑΣΗ ΓΙΑ ΑΚΜΗ	39
2.3 ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ ΓΙΑ ΔΕΡΜΑΤΑ ΜΕ ΤΑΣΗ ΓΙΑ ΑΚΜΗ	39
2.3.1. ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ	42

2.3.2. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΣΥΝΘΕΣΗΣ - ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΕΓΙΣΤΗ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ	43
2.3.3. ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ	44
2.3.4. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕΝΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ (ACCELERATED STABILITY TEST)	45
3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	48
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	49

1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ακμή αποτελεί μία από τις συχνότερες δερματικές νόσους που προσβάλλει την τριχοσηγηματογόνο μονάδα και εμφανίζει ποικιλία βλαβών σε πρόσωπο και σώμα. Την συναντάμε συχνότερα σε εφήβους, αλλά δεν είναι σπάνια η εμφάνισή της και σε ενήλικα άτομα. Μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε τρεις βασικούς τύπους, την φαγεσωρική ακμή, την φλεγμονώδη καθώς και την οζώδη ή κυστική ακμή, καθένας από τους οποίους χρήζει διαφορετικής αντιμετώπισης. Οι θεραπείες προσανατολίζονται σε τοπικά σκευάσματα, όπως φάρμακα ή καλλυντικά, σε αισθητικές θεραπείες, και σε χορήγηση συστηματικής θεραπείας per os που δίνεται αυστηρά από τον ειδικό ιατρό.

Είναι μία νόσος η οποία εμφανίζεται με διάφορες κλινικές μορφές, από ποικίλα αίτια, και σαφώς επηρεάζει δυσμενώς την ψυχολογία του ασθενή, γι' αυτό πρέπει να θεραπεύεται εγκαίρως ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα την πιθανότητα εμφάνισης μόνιμων βλαβών πχ ουλών, μετά την αποδρομή της.

1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Το δέρμα αποτελείται από τρεις κύριες στιβάδες με διαφορετική σύσταση και λειτουργία. Η εξωτερική στιβάδα δέρματος ονομάζεται επιδερμίδα και αποτελείται σχεδόν αποκλειστικά από κερατινοποιημένο πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο, κύτταρα τα οποία συνθέτουν μία προστατευτική πρωτεΐνη, την κερατίνη. Ακριβώς κάτω από

την επιδερμίδα βρίσκεται το χόριο, στο οποίο συναντάμε μεγάλες ποσότητες κολλαγόνου, τριχοσμηματογόνους αδένες αλλά και απολήξεις νευρικών και αιμοφόρων αγγείων, που προέρχονται από το βαθύτερο στρώμα του δέρματος, το υπόδερμα, που σχηματίζεται από τον υποδόριο λιπώδη ιστό.

1.2.1 ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ

Η επιδερμίδα έχει κύριο προστατευτικό ρόλο για τον οργανισμό και πιο συγκεκριμένα, αποτελείται από τέσσερις υποστιβάδες, με την κεράτινη να βρίσκεται επάνω, και προχωρώντας βαθύτερα συναντάμε την κοκκώδη, την ακανθωτή ή μαλπιγγιανή και τέλος την βασική ή μητρική στιβάδα.

Η κεράτινη στιβάδα λειτουργεί ως φραγμός εισχώρησης εξωγενών παραγόντων καθώς παράλληλα αποτρέπει την διαδερμική απώλεια νερού, μέσω των απύρηνων κερατινοκυττάρων που την συντελούν, λιπιδίων, και άλλων ουσιών και ενζύμων. Φυσιολογικά, τα κύτταρα αυτά αποπίπτουν σε ορισμένο διάστημα από την επιδερμίδα.

Σε παλάμες και πελματιαίες περιοχές εντοπίζεται και μία πέμπτη πολύ λεπτή στιβάδα, η διαυγής που βρίσκεται ανάμεσα στην κεράτινη στιβάδα και την αμέσως επόμενη, την κοκκώδη.

Η κοκκώδης στιβάδα αποτελείται από δύο ή και τρεις σειρές ρομβοειδών κυττάρων, εκτός από τις παλάμες και τα πέλματα που εντοπίζεται παχύτερη. Στην στιβάδα αυτή υπάρχει η προφίλαγγρίνη, η οποία καθώς τα κύτταρα προχωρούν προς την κεράτινη στιβάδα, μετατρέπεται σε φιλανγγρίνη, ουσία που διατηρεί την σύνδεση των μορίων κερατίνης στα κατώτερα επίπεδα της κεράτινης στιβάδας.

Η ακανθωτή ή μαλπιγγιανή στιβάδα, συντελείται από τέσσερις έως δώδεκα σειρές κυττάρων πολυγωνικής μορφής και αυτό την καθιστά την παχύτερη στιβάδα από τις υπόλοιπες. Τα κύτταρα αυτά συνδέονται ισχυρά μεταξύ τους με δεσμοσωμάτια και οι περιοχές σύνδεσης μοιάζουν με άκανθες (αγκάθια), από όπου πήρε και η στιβάδα την ονομασία της.

Βαθύτερα συναντάμε την βασική ή μητρική στιβάδα, με μία κάθετη σειρά κυλινδρικών κυττάρων, τα οποία μονίμως πολλαπλασιάζονται για να τροφοδοτούν την επιδερμίδα με νέα κύτταρα. Καθώς ανεβαίνουν στιβάδες, διαφοροποιούνται και

τελικώς μετατρέπονται σε κερατινοκύτταρα, τα οποία αποπίπτουν από την επιδερμίδα. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται κερατινοποίηση και διαρκεί περίπου 28 ημέρες.

Εκτός από τα κερατινοποιημένα κύτταρα, στην επιδερμίδα συναντάμε τα μελανοκύτταρα, τα κύτταρα Langerhans και τα κύτταρα Merkel.

Τα μελανοκύτταρα είναι δενδριτικά κύτταρα και αποτελούν το ένα πέμπτο (1/5) των κυττάρων της βασικής στιβάδας. Περίπου κάθε μελανοκύτταρο συνδέεται περίπου με 36 κερατινοκύτταρα. Κύρια λειτουργία των κυττάρων αυτών είναι να παράγουν μελανίνη, ουσία που προστατεύει το δέρμα από την επιβλαβή ηλιακή ακτινοβολία. Αφού παραχθεί ενσωματώνεται σε ειδικά κοκκία, τα μελανοσωμάτια. Αυτά εναποθέτονται στους δενδρίτες των μελανοκυττάρων και με την διαδικασία της φαγοκυττάρωσης, αποκτούν τα κερατινοκύτταρα την μελανίνη. Το πλήθος και το μέγεθος των μελανοσωματίων σε κάθε οργανισμό, καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό και τον φωτότυπο δέρματος, χωρίς να αλλάζει ο αριθμός των μελανοκυττάρων.

Τα κύτταρα Langerhans είναι κι αυτά δενδριτικά κύτταρα με προέλευση από τον μυελό των οστών. Αποτελούν από τους σημαντικότερους κυτταρικούς πληθυσμούς καθώς είναι αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και αναγνωρίζουν τα αντιγόνα που εισέρχονται στο δέρμα. Έχουν την ικανότητα να μεταναστεύουν στους λεμφαδένες της περιοχής για να δώσουν σήμα στα λεμφοκύτταρα να ξεκινήσουν την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού στο εκάστοτε αντιγόνο.

Τα κύτταρα Merkel διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αισθητική λειτουργία του δέρματος και βρίσκονται άφθονα σε σημεία έντονης αίσθησης αφής όπως στα χείλη, στα δάκτυλα αλλά και στη στοματική κοιλότητα.

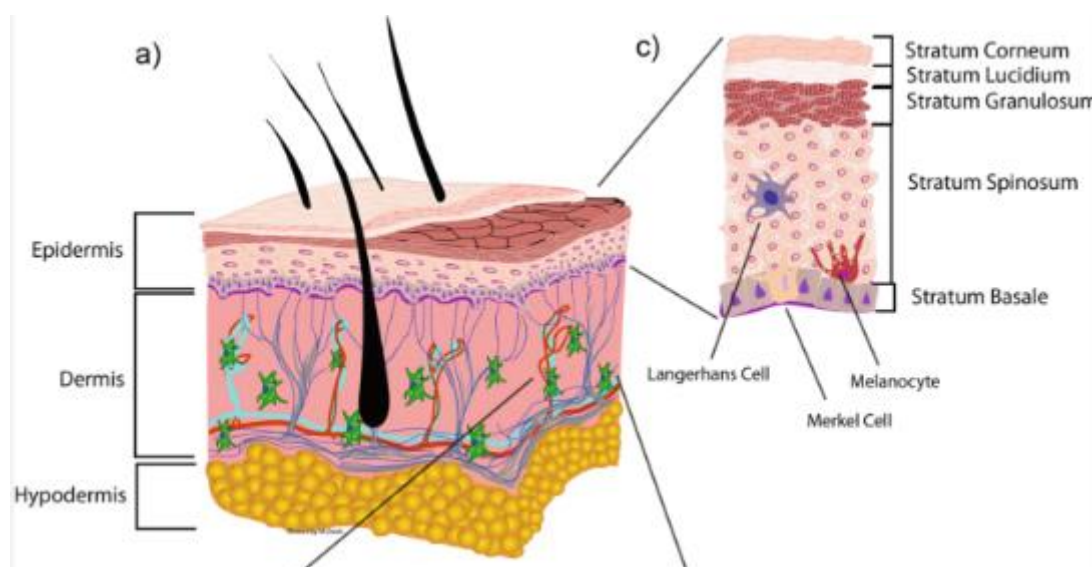
1.2.2 ΧΟΡΙΟ

Προτού συναντήσουμε βαθύτερα το χόριο, υπάρχει ένα πορώδες ημιδιαπερατό φίλτρο που ονομάζεται βασική μεμβράνη και βρίσκεται ανάμεσα στην επιδερμίδα και το χόριο, για να ρυθμίζει τις ουσίες που εισέρχονται αμφίδρομα και παράλληλα υποστηρίζει την επιδερμίδα και της παρέχει ανθεκτικότητα και ελαστικότητα.

Το μεγαλύτερο μέρος του χορίου αποτελείται ίνες κολλαγόνου. Στο χόριο ανευρίσκονται οι ινοβλάστες και τα εξαρτήματα του δέρματος όπως τριχοθυλάκια, σμηγματογόνοι αδένες, εκκρινείς και αποκρινείς αδένες, λεμφαγγεία, νεύρα και αιμοφόρα αγγεία. Υποστηρίζει και τρέφει την επιδερμίδα λόγω του ινώδους ιστού που περιέχει και της θεμέλιας ή βασικής ουσίας, που το καθιστούν μεγαλύτερο σε πάχος από την επιδερμίδα.

1.2.3 ΥΠΟΔΕΡΜΑ

Βρίσκεται ακριβώς κάτω από το υπόδερμα και συνίσταται από τον υποδόριο λιπώδη ιστό. Λειτουργεί ως αποθήκη ενέργειας και το πάχος του ποικίλει ανάλογα την περιοχή του δέρματος αλλά και από άτομο σε άτομο. Απουσιάζει στην περιοχή των βλεφάρων και των ανδρικών γεννητικών οργάνων.



Εικόνα 1: Δομή δέρματος και επιδερμίδας [1]

1.3 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο σε έκταση όργανο του ανθρώπινου σώματος. Λειτουργεί ως φραγμός για το εξωτερικό περιβάλλον, όσον αφορά την λήψη και απώλεια νερού, την είσοδο μικροοργανισμών και επιβλαβών ουσιών, αλλά και της

ηλιακής ακτινοβολίας. Παρά όλες τις ιδιότητές του, δεν είναι απόλυτα αδιαπέρατο και ειδικά σε περιπτώσεις μικροεκδορών, δηλαδή διαταραχής του φραγμού, υπάρχει κίνδυνος προσβολής από μικροοργανισμούς. Μια ακόμα πύλη εισόδου μικροβίων και ουσιών στο δέρμα είναι από τα εξαρτήματα του δέρματος.

Εκτός από τον προασπιστικό του ρόλο, συμμετέχει και στην ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος για την διατήρηση της ομοιόστασης. Παράλληλα, στο δέρμα βρίσκονται και οι αισθητήριοι υποδοχείς, που μεταφέρουν ερεθίσματα της αφής, υποδοχείς πόνου και θερμοϋποδοχείς για την για την αίσθηση των διαφόρων θερμοκρασιών.

1.4 ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Το σύνολο των μικροβίων που συναντάται φυσιολογικά στον ανθρώπινο οργανισμό ονομάζεται μικροβίωμα. Στο δέρμα εντοπίζεται η μεγαλύτερη ποικιλομορφία βακτηρίων, μυκήτων και ιών. Τα βακτήρια είναι μονοκύτταροι οργανισμοί και καθώς το γενετικό υλικό τους δεν περικλείεται από μεμβράνη, κάθε βακτηριακό κύτταρο είναι προκαρυωτικό. Οι μορφές των βακτηριακών κυττάρων ποικίλλουν, από ραβδοειδές σχήμα που ονομάζεται βάκιλλος, σε μορφή κόκκων με σφαιρικό ή ελλειψοειδές σχήμα, ως τα σπειροειδή, τα αστερόμορφα και τα κυβοειδή. Εν αντιθέσει, οι μήκυτες είναι ευκαρυωτικοί οργανισμοί και το γενετικό τους υλικό περιβάλλεται από την πυρηνική μεμβράνη. Μπορούν να είναι είτε μονοκύτταροι (όπως οι ζύμες), είτε πολυκύτταροι οργανισμοί. Η μορφή που απαντάται συχνότερα είναι η μούχλα, με την χαρακτηριστική χνοώδη μορφή του μύκητα.

Μια άλλη κατηγοριοποίηση των βακτηρίων είναι τα gram + και gram – βακτήρια. Με βάση αυτήν την κατηγοριοποίηση, εντοπίζονται σημαντικές διαφορές στα δύο είδη βακτηρίων. Στα gram + βακτήρια, το κυτταρικό τοίχωμα αποτελείται από πολλά στρώματα πεπτιδογλυκάνης, με αποτέλεσμα υψηλή αντοχή στην φυσική καταστροφή, σε αντίθεση με τα gram – βακτήρια τα οποία είναι ευαίσθητα σε μηχανική θραύση, λόγω του πολύ λεπτού στρώματος πεπτιδογλυκάνης του κυτταρικού τους τοιχώματος. Παρατηρείται επίσης ότι, ενώ τα gram + βακτήρια έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε τειχοϊκά οξέα, τα gram – στερούνται αυτών, αλλά περιέχουν μεγάλο λιπιδικό και λιποπρωτεϊνικό φορτίο. Το τελευταίο είναι υπεύθυνο και για την ανθεκτικότητα των

αρνητικών κατά gram βακτηρίων προς τις πενικιλίνες και τις κεφαλοσπορίνες, καθώς το λιποπρωτεϊνικό στρώμα είναι αδιαπέραστο προς αυτά τα αντιβιοτικά. Από την άλλη, τα θετικά κατά gram βακτήρια αντιμετωπίζονται εύκολα με τις εν λόγω αντιβιοτικές ουσίες.

Τέλος, οι ιοί είναι ακυτταρικές δομές που περιέχουν ένα είδος νουκλεϊκού οξέος, είτε DNA, ή RNA. Πολλαπλασιάζονται εκμεταλλευόμενοι τα κύτταρα του ξενιστή, ενώ εκτός αυτού παραμένουν ανενεργοί.

Αυτοί οι μικροοργανισμοί, συμβάλλουν ενεργά στην άμυνα του οργανισμού, έναντι σε μικρόβια που εισβάλλουν σε αυτόν. Αυτό τα καθιστά αναπόσπαστο μέρος του ανοσοποιητικού μας συστήματος. Ο σχηματισμός του, θεωρείται ότι ξεκινά στο έμβρυο, και μάλιστα διαφέρει σε έμβρυα που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό και σε εκείνα με καισαρική τομή, καθώς εκτίθενται σε μικρόβια διαφορετικών ανατομικών περιοχών.

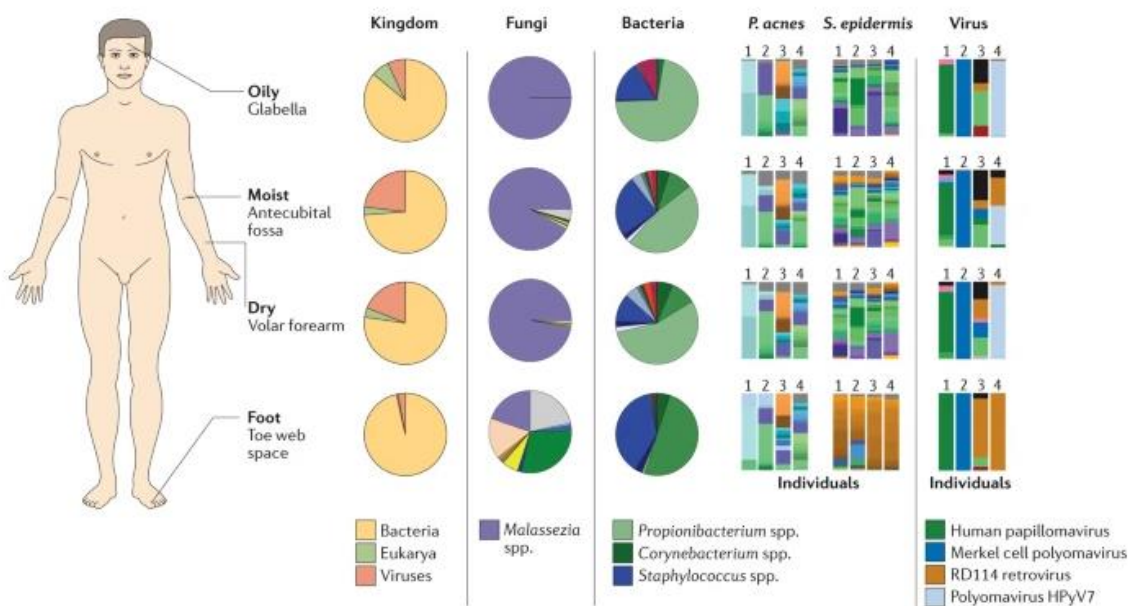
1.4.1. ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ

Ο δερματικός φραγμός αποτελεί το πρώτο εμπόδιο του οργανισμού προς τις εξωτερικές εισβολές. Με την καθημερινή μας έκθεση τόσο σε ενδογενείς όσο και εξωγενείς παράγοντες, μπορεί εύκολα να μεταβληθεί το μικροβιακό φορτίο, η ανοσολογική δραστηριότητα, καθώς και οι φυσικές και μηχανικές προδιαγραφές. Αυτό εύλογα έχει ως αποτέλεσμα την έναρξη μιας σειράς φλεγμονωδών αντιδράσεων που σχετίζεται με την διαταραχή του φραγμού του δέρματος.

Το μικροβίωμα με τη σειρά του, αλληλεπιδρά με το δέρμα και επηρεάζει τις λειτουργίες του δερματικού φραγμού. Για να συμβάλει στην ομοίωση του οργανισμού, η φυσιολογική χλωρίδα θα πρέπει να συμβιώνει με τον ξενιστή. Το μικροβίωμα αναστέλλει την ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών και αυτό το φαινόμενο ονομάζεται μικροβιακός ανταγωνισμός, καθώς ανταγωνίζονται τα θρεπτικά συστατικά του δέρματος, παράγουν βλαβερές ουσίες για τους εισβολείς και έχουν την ικανότητα να αλλάζουν φυσικοχημικά τα σημεία της προσβολής με σκοπό την εξόντωσή τους.

Ο πληθυσμός τους και το είδος τους διαφέρει από άτομο σε άτομο, από την μία ανατομική περιοχή στην άλλη, αλλά εξαρτάται και από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνεται η θερμοκρασία, το pH, τα λιπίδια του δέρματος και η υγρασία, τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά του δέρματος. Η επιφάνεια του δέρματος είναι όξινη, ξηρή και φυσικά αερόβια, εφόσον έρχεται σε επαφή με τον ατμοσφαιρικό αέρα. Αντιθέτως, το περιβάλλον των τριχοσμηγματογόνων μονάδων είναι πλούσιο σε λιπίδια, ενώ οι συνθήκες είναι σχετικά αναερόβιες. Σε περιοχές με έντονη λειτουργία των σμηγματογόνων αδένων, όπως το πρόσωπο, κυριαρχούν φυσιολογικά τα λιπόφιλα προπιονοβακτήρια (*propionobacterium*), ενώ σε περιοχές με αυξημένη υγρασία, οι σταφυλόκοκκοι (*staphylococcus*) και τα κορυνοβακτήρια (*Corynebacterium*). Ο συχνότερος μύκητας που απαντάται στο ανθρώπινο σώμα είναι ο *Malassezia*. Στις πιο ξηρές περιοχές του σώματος, συναντώνται *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* και *Bacteroidetes*.

Εικόνα 2: Συγκέντρωση μικροοργανισμών ανάλογα με το είδος της περιοχής [2]



Nature Reviews | Microbiology

Παρόλο που τα μικρόβια που κατοικούν στο δέρμα δεν είναι παθογόνα, μπορούν να γίνουν ευκαιριακά παθογόνα, σε περιπτώσεις υπερανάπτυξής τους, ή όταν εντοπισθούν σε θέσεις που δεν ανευρίσκονται φυσιολογικά. Αυτό ονομάζεται δυσβίωση και είναι μια κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει σε ασθένειες.

1.4.2. ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ

1.4.2.1. ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Η ατοπική δερματίτιδα είναι ευρέως γνωστή ως ατοπικό έκζεμα. Πρόκειται για μια χρόνια φλεγμονώδη και έντονα κνησμώδη διαταραχή που συνοδεύεται από ιδιαίτερη ξηροδερμία, όπου λόγω της διαταραχής της δερματικής ακεραιότητας, το δέρμα αντιδρά σε διάφορα εισερχόμενα αλλεργιογόνα αλλά και ερεθιστικές ουσίες, όπως η φορμαλδεΐδη, χρωστικές, συντηρητικά και αρώματα.

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η πρωτεΐνη φιλαγγρίνη, η οποία συνδέεται με τα κερατινοκύτταρα της επιδερμίδας. Έχουν παρατηρηθεί μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη αυτή σε ανθρώπους που πάσχουν από ατοπική δερματίτιδα, γεγονός που δυσχεραίνει την φυσιολογική της λειτουργία και οδηγεί σε αύξηση της διαδερμικής απώλειας ύδατος με αποτέλεσμα την αφυδάτωση αλλά και μεταβολές στο pH.

Στην ατοπική δερματίτιδα, παρουσιάζεται αυξημένος πληθυσμός του χρυσίζον σταφυλόκοκκου (*S. aureus*), ενός βακτηρίου της φυσιολογικής μικροχλωρίδας που εμπλέκεται σε διάφορες ανθρώπινες ασθένειες.



Εικόνα 3: Ατοπική δερματίτιδα στο εσωτερικό του γονάτου[28]

1.4.2.2. ΣΜΗΓΜΑΤΟΡΡΟΪΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα αποτελεί μια χρόνια ερυθματολεπιδώδη κατάσταση, η οποία παρουσιάζεται σε περιοχές με έντονη δραστηριότητα των σμηγματογόνων αδένων. Η πιο ήπια μορφή της δερματοπάθειας αυτής είναι η γνωστή πιτυρίδα (*dandruff*), που εκδηλώνεται στο τριχωτό της κεφαλής. Παρόλο που η

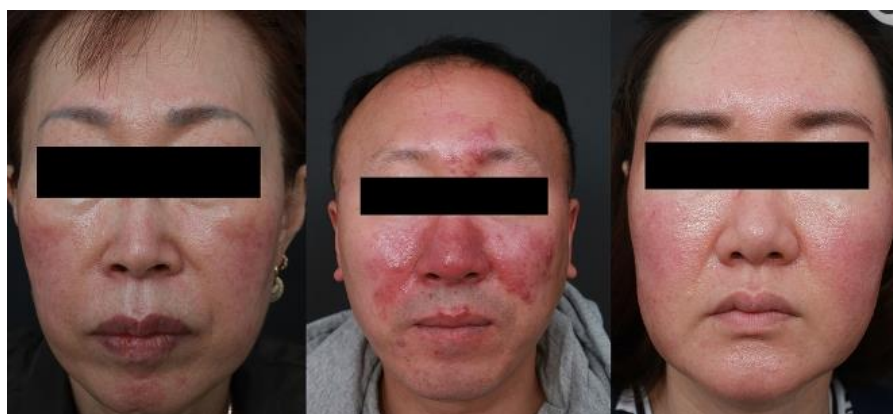
αιτιοπαθογένεια της νόσου δεν είναι απόλυτα γνωστή, υπάρχει αυξημένη συσχέτιση με τον υπερπληθυσμό του λιπόφιλου μύκητα *Malassezia* spp.



Εικόνα 4: Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα στην περιοχή των φρυδιών[3]

1.4.2.3. ΡΟΔΟΧΡΟΥΣ ΝΟΣΟΣ

Πρόκειται για μία δερματοπάθεια που εμφανίζεται με συμπτώματα έντονης ερυθρότητας, τηλεαγγειεκτασίες, φλεγμονής και αίσθημα καύσου στο πρόσωπο. Σε άτομα με την δερματοπάθεια αυτή, έρευνες δείχνουν να ενοχοποιούνται οι μικροοργανισμοί του φυσιολογικού μικροβιώματος *Demodex folliculorum*, *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus epidermidis*, *Chlamydia pneumoniae*.



Εικόνα 5: Κλινικές μορφές εκδήλωσης ροδόχρους νόσου.[4]

1.5 ΑΚΜΗ

Η κοινή ακμή είναι η πιο συχνή νόσος των τριχοσμηματογόνων μονάδων. Είναι μία χρόνια, φλεγμονώδης κατάσταση, της οποίας οι βλάβες ποικίλουν, και σύμφωνα με αυτές κατηγοριοποιείται σε τρία είδη ακμής, την φαγεσωρική, την βλατιδοφλυκταινώδη και την οζώδη κυστική ακμή. Συνοδεύεται από σμηγματόρροια

και προσβάλλει κυρίως σημεία του σώματος που εντοπίζεται μεγάλος αριθμός υπερενεργών σμηγματογόνων αδένων, όπως το πρόσωπο, η πλάτη, το στήθος και οι ώμοι. Συνήθως εμφανίζεται κατά την εφηβεία, σε μικρότερη ηλικία στα κορίτσια και λίγο μεγαλύτερη στα αγόρια. Συμβαίνει όμως συχνά να εμφανίζεται για πρώτη φορά και στην ενήλικη ζωή του ατόμου.

Η υπερέκκριση του σμήγματος σε συνδυασμό με τη διαταραχή κερατινοποίησης των κυττάρων, φράσσουν το τριχοθυλάκιο σχηματίζοντας τους φαγέσωρες. Η δυσβίωση, διαδικασία που προαναφέρθηκε και οδηγεί σε διαταραγμένο δερματικό φραγμό και ανισορροπία του μικροβιώματος του δέρματος, έχει ως απόρροια τον πολλαπλασιασμό των στελεχών του gram + αναερόβιου βακτηρίου *P. acnes*, που πυροδοτεί την ακμή και την ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας που οδηγεί σε φλεγμονή.

1.5.1. ΦΑΓΕΣΩΡΙΚΗ ΑΚΜΗ

Ο φαγέσωρας αποτελεί την πρωτογενή, μη φλεγμονώδη βλάβη της ακμής. Εμφανίζονται λόγω της απόφραξης του πόρου από κερατινοκύτταρα, σμήγμα, και μικροοργανισμούς. Λόγω της πίεσης και της συνεχούς συσσώρευσης των ουσιών αυτών, ο πόρος αυτός σταδιακά διογκώνεται. Έτσι από κλειστός φαγέσωρας, με λευκωπό ή κίτρινο περιεχόμενο, μετατρέπεται σε ανοιχτό φαγέσωρα, όπου λόγω της οξείδωσης του σμήγματος που περιέχει, το περιεχόμενο εμφανίζεται πια με σκούρο γκρι ή και μαύρο χρώμα. Επομένως, διακρίνουμε τις δύο αυτές κατηγορίες φαγεσώρων. Μία άλλη εξέλιξη του κλειστού φαγέσωρα λόγω της πίεσης που αναπτύσσεται στο εσωτερικό του, είναι η ρήξη του, η οποία οδηγεί στον σχηματισμό φλεγμονής και εξελικτικά, φλεγμονωδών βλαβών.



Εικόνα 6: Φαγεσωρική ακμή (ανοιχτοί φαγέσωρες στο πηγούνι)[28]

1.5.2. ΒΛΑΤΙΔΟΦΛΥΚΤΑΙΝΩΔΗΣ ΑΚΜΗ

Στο στάδιο αυτό, κυριαρχούν οι δευτερογενείς φλεγμονώδεις βλάβες, βλατίδες και φλύκταινες. Η εμφάνισή της συνδέεται με αυξημένα επίπεδα ορμονών, ειδικά κατά το μέσον της εφηβικής περιόδου.

Οι βλατίδες είναι μικρά ερυθρά και συχνά επώδυνα επάρματα, ενώ οι φλύκταινες περιέχουν και πύον. Συνήθως συνυπάρχουν με φαγέσωρες, όπως και έντονη σμηγματόρροια. Στις περιπτώσεις βλατιδοφλυκταινώδους ακμής, η θεραπεία κρίνεται απαραίτητη, καθώς η αποδρομή αυτών των βλαβών χωρίς θεραπεία, αφήνει ουλές στο δέρμα.



Εικόνα 7: Κλινική εικόνα βλατιδοφλυκταινώδους ακμής[28]

1.5.3. ΚΥΣΤΙΚΗ ΑΚΜΗ

Η οξιδιοκυστική ακμή, είναι η πιο βαριά μορφή ακμής, και η πιο επώδυνη. Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση αποστημάτων, λόγω των συρρεουσών φλυκταινών, διπλοί και τριπλοί φαγέσωρες, αλλά και τον σχηματισμό κύστεων, που περιέχουν ένα παχύρευστο κιτρινόχροο υγρό και σε κάποιες περιπτώσεις αιματηρό. Αυτή η μορφή ακμής εμφανίζεται συχνότερα σε έφηβους άνδρες και λιγότερο συχνά σε γυναίκες. Είναι πιθανό τέτοια εξανθήματα να ακολουθούν τον πάσχοντα και στην συνέχεια της ενήλικης ζωής του, και σε άλλα σημεία όπως το στήθος και η ράχη. Απαραίτητη

κρίνεται η θεραπεία και στην περίπτωση της οξιδιοκυστικής μορφής, καθώς σε κάθε περίπτωση μπορεί να αφήσει δύσμορφες ουλές με την αποδρομή της.



Εικόνα 8: Οξιδιοκυστική ακμή[28]

1.5.4. ΑΛΛΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΑΚΜΗΣ

Εκτός από την κοινή ακμή, υπάρχουν και άλλες μορφές της νόσου, όπως η νεογνική ακμή, όπου οι βλάβες εμφανίζονται κατά τη γέννηση και συνήθως υποχωρούν χωρίς κάποια θεραπεία. Πιθανόν να συνδέεται με τα ανδρογόνα των επινεφριδίων. Άλλη μορφή ακμής, η βρεφική ακμή, ξεκινάει μετά τον πρώτο χρόνο της ζωής και χρήζει θεραπείας, αφού συνηθίζει να αφήνει ουλές και σημάδια μετά την αποδρομή της. Η βρεφική ακμή συνδέεται με τα ανδρογόνα στο αίμα, τα οποία και πρέπει να ελέγχονται σε περιπτώσεις εμφάνισής της. Σοβαρότερη μορφή της νόσου αποτελεί η κεραυνοβόλος ακμή, η οποία προσβάλλει κυρίως έφηβα αγόρια με σοβαρή συμπτωματολογία συμπεριλαμβανομένου πυρετού και αρθραλγίας. Χρήζει άμεσης φαρμακευτικής αντιμετώπισης, καθώς υπάρχει κίνδυνος οι δερματικές βλάβες να οδηγήσουν σε αιμορραγική νέκρωση του ιστού.

1.6. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΚΜΗΣ

Η εμφάνιση της ακμής έχει βρεθεί να συσχετίζεται με πολλούς παράγοντες ενδογενείς και εξωγενείς. Σύμφωνα με μελέτες, έχει παρατηρηθεί υψηλό ποσοστό κληρονομικότητας σε συγγενείς πρώτου βαθμού, χωρίς να έχει προσδιορισθεί ο τύπος αυτής. Πληθυσμιακές μελέτες έχουν δείξει υψηλή συσχέτιση εμφάνισης ακμής με τον

αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες, κυρίως κορίτσια. Η τρέχουσα ψυχική κατάσταση, και ειδικά αγχώδεις διαταραχές ή κατάθλιψη μπορεί να είναι επιβαρυντικός παράγοντας στην εμφάνιση της ακμής.

Αξίζει να αναφερθεί και η περίοδος πανδημίας Covid – 19, όπου η καθημερινή και πολύωρη χρήση της μάσκας, επιδείνωσε την εμφάνιση της ακμής σε πολύ μεγάλο πληθυσμό, καθώς οι σχεδόν αναερόβιες συνθήκες στην περιοχή εφαρμογής της μάσκας, η αύξηση της πίεσης αλλά και της υγρασίας της περιοχής, είναι προδιαθεσικοί παράγοντες εμφάνισης ακνεϊκών βλαβών.

Εδώ και χρόνια επίσης ερευνάται κατά πόσο επηρεάζει η διατροφή την εμφάνιση ή όχι της ακμής. Διατροφικές συνήθειες με αυξημένο γλυκαιμικό φορτίο και πλήθος γαλακτοκομικών προϊόντων δείχνει να οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων μέσω του υποδοχέα IGF-1 (Insulin Like Growth Factor).

Τα ανδρογόνα είναι ο κύριος παράγοντας ρύθμισης της έκκρισης του σμήγματος. Παράγονται φυσιολογικά και στα δύο φύλα και η αυξημένη παραγωγή τους, μπορεί να μεγιστοποιήσει την λειτουργία των σμηγματογόνων αδένων. Στις γυναίκες υπάρχουν δύο σημαντικά ανδρογόνα, η θειϊκή διυδροεπιανδροστερόνη και η ανδροστενδιόνη, τα οποία μπορούν να μετατραπούν σε τεστοστερόνη, που είναι και το κυριότερο ανδρογόνο του οργανισμού. Η τεστοστερόνη, μέσω του ενζύμου 5α-αναγωγάσης, μετατρέπεται σε 5α-διυδροτεστοστερόνη, η οποία δρα στους σμηγματογόνους αδένες. Τα ακνεϊκά δέρματα έχουν μεγαλύτερη έκκριση σμήγματος, καθώς αυτή η μετατροπή είναι πολύ μεγαλύτερη από τα κανονικά δέρματα. Η δομή των σμηγματογόνων αδένων δεν είναι πολύ διαφορετική σε κάθε περιοχή του σώματος, διαφέρουν όμως στην ρύθμιση της έκκρισης και κατά συνέπεια στην εκκριτική διαδικασία σμήγματος.

Όσον αφορά το μικροβίωμα, υπάρχουν πολλά στελέγη μικροοργανισμών που, βάσει ενδεδειγμένων μελετών, συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια της ακμής. Το προπιονικό βακτηρίδιο της ακμής (*Propionobacterium Acnes*), ξεκινά τον σχηματισμό οξικού οξέος, με αποτέλεσμα τον μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων σε λιπαρά οξέα. Ο *Staphylococcus Epidermis*, είναι ένα αναερόβιο βακτήριο που εμπλέκεται στην παθογένεια της ακμής, παράγοντας ένα ένζυμο που εστεροποιεί τα λιπαρά οξέα στο δέρμα και σχηματίζει χοληστερόλη. Ο *Staphylococcus Aureus*, εισβάλλει στο δέρμα και παράγει διάφορα εξωκυτταρικά ένζυμα, όπως λιπάσες, πρωτεάσες, υαλουρονιδάσες και κολλαγενάσες. Αυτά με την σειρά τους τραυματίζουν τον ιστό και προκαλούν εν τω βάθει διασπορά της παθογένειας. Ο *Staphylococcus Agalactiae*, ένα gram + βακτήριο, εμπλέκεται στον πολλαπλασιασμό του *Propionobacterium acnes*.

Επιπλέον παράγοντες που μπορούν δυνητικά να προκαλέσουν έναρξη της ακμής είναι η έκθεση σε χημικές ουσίες, όπως οι διοξίνες, από φάρμακα που λαμβάνονται *per os*, όπως ανδρογόνα και κορτικοστεροειδή, αλλά και από χρήση καλλυντικών εξαιρετικά λιπαρών και φαγεσωρογόνων, όπως *make-up*, αντηλιακά και κρέμες με υψηλό λιπαρό περιεχόμενο κλπ.

Παρατηρείται επίσης, ασθενείς με πολύ λιπαρό δέρμα, άρα και προδιάθεση για ακμή, να επιλέγουν πολύ στυπτικά και ξηραντικά καθαριστικά, να τα χρησιμοποιούν πιο συχνά από το επιτρεπτό, νομίζοντας ότι θα βοηθήσει στην εξάλειψη του σμήγματος και των φαγεσώρων. Αυτή η πρακτική φέρνει το αντίθετο από το επιθυμητό αποτέλεσμα, που είναι η υπερέκκριση σμήγματος και τελικά η εμφάνιση της ακμής.

1.6.1. ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΚΜΗΣ

Όπως προαναφέρθηκε, το προπιονικό βακτήριο της ακμής (*Propionobacterium acnes*) ως φυσιολογικό μέλος της μικροχλωρίδας, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση και την έμφυτη ανοσία. Νέες μελέτες υποστηρίζουν ότι δεν ευθύνεται ο πολλαπλασιασμός του συγκεκριμένου βακτηρίου για την ακμή, αλλά η ανισορροπία μεταξύ των υπόλοιπων μελών του μικροβιώματος με τους φυλότυπους του *P. acnes*. Επομένως, πρόσφατες γονιδιωματικές έρευνες προσανατολίζονται στην διάκριση των φυλότυπων του *P. Acnes*, το οποίο μετονομάστηκε πλέον σε *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), ως εξελικτικό γένος βακτηρίων, και πώς αυτό το ευκαιριακά παθογόνο βακτήριο μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση ακνεϊκών βλαβών.

Το *C. acnes* ανευρίσκεται σε περίπου ίδιο φορτίο σε δέρματα με ακμή όσο και σε φυσιολογικά δέρματα, έτσι καταρρίπτεται και ο η αρχική πεποίθηση πως στην ακμή υπάρχει πολλαπλασιασμός του προπιονικού βακτηρίου. Το συμπέρασμα των ερευνών είναι πως για την ακμή κατηγορούνται ορισμένοι τύποι του *C. Acnes*, καθώς καθένας παρουσιάζει διαφορετική δυνατότητα πρόκλησης φλεγμονής και λοιμογόνο δράση, γι' αυτό ανάλογα με το στέλεχος που κυριαρχεί κατηγοριοποιείται και η σοβαρότητα της ακμής, αλλά και η αντοχή της στην εκάστοτε θεραπεία.

Οι πρωτεΐνες που παράγουν όλα τα στελέγη του *C. acnes*, είναι δυνητικά κυτταροτοξικές για τα κερατινοκύτταρα, και μπορούν να οδηγήσουν σε φλεγμονικές καταστάσεις με την ενεργοποίησή τους. Το *C. acnes* παράγει επίσης πορφυρίνες, οι οποίες επειδή απορροφούν την υπεριώδη ακτινοβολία, ενισχύουν την παραγωγή

κυτταροτοξικών ουσιών. Σε κάποια στελέγχη που απομονώθηκαν από δέρματα με ακμή βρέθηκε να είναι αυξημένη η παραγωγή πορφυρινών.

1.7. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΚΜΗΣ

Η ακμή είναι μία δερματική νόσος της οποίας η θεραπεία προσανατολίζεται στην καταστολή των υπάρχουσων ενεργών βλαβών, στην μείωση της διάρκειας και της φλεγμονής, τον περιορισμό του C. Acnes, την ρύθμιση της έκκρισης του σμήγματος, αλλά και στην πρόληψη εγκατάλειψης ουλών. Η προσπάθεια αντιμετώπισής της γίνεται είτε με τοπικά καλλυντικά και φαρμακευτικά σκευάσματα, είτε/και με συστηματική φαρμακευτική αγωγή από τον ειδικό ιατρό. Μια ολιστική αντιμετώπιση με συνδυασμό θεραπειών και την συνεργασία ιατρού και αισθητικού φαίνεται να έχει τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα για την θεραπεία της νόσου. Η προσέγγιση και η επιλογή της θεραπείας ή των θεραπειών που θα ακολουθηθούν εξαρτώνται πάντα από την σοβαρότητα της ακμής.

1.7.1. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΜΗ

Σε περιπτώσεις μέτριας ή και σοβαρής ακμής, μπορεί να συνταγογραφηθούν αντιβιοτικά από το στόμα, για τον έλεγχο των βακτηρίων και της φλεγμονής. Ωστόσο, αυτά χρησιμοποιούνται αυστηρά για περιορισμένη διάρκεια, καθώς υπάρχει κίνδυνος να αναπτυχθεί αντοχή των μικροοργανισμών στην εκάστοτε δραστική αντιβιοτική ουσία. Η συνηθέστερη μορφή αντιβιοτικών που συνταγογραφούνται είναι οι τετρακυκλίνες και η ερυθρομυκίνη. Όπως και στην χορήγηση αντιβίωσης για οποιονδήποτε ιατρικό λόγο, έτσι και στην θεραπεία της ακμής, η χρήση τους μπορεί να προκαλέσει διάφορες γαστρεντερικές διαταραχές και ειδικά στις γυναίκες, μυκητιασική κολπίτιδα.

Η ισοτρετινοΐνη είναι ένα ισχυρό φάρμακο, που προορίζεται για σοβαρή, κυστική ακμή. Μειώνει σημαντικά την παραγωγή σμήγματος και την εμφάνιση λιπαρότητας και έχει διαρκή επίδραση, αλλά έχει πιθανές παρενέργειες και απαιτεί στενή ιατρική παρακολούθηση. Μάλιστα τονίζεται ότι σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας,

απαγορεύεται η προσπάθεια απόκτησης παιδιού, για αυτό και επιβάλλονται αυστηρές αντισυλληπτικές μέθοδοι κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά και 3-6 μήνες μετά την ολοκλήρωσή της. Παράλληλα, ποτέ δεν συνταγογραφείται σε ήδη εγκυμονούσες γυναίκες, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες, όπως του εγκεφάλου, της καρδιάς, του προσώπου, ή ακόμα και σε διανοητικές αναπηρίες (τερατογενέσεις). Άλλη σημαντική παρενέργεια που προκαλεί είναι η γενικευμένη ξηρότητα δέρματος αλλά και βλεννογόνων.

Η ορμονική ακμή, που παρατηρείται συχνά στις γυναίκες με υπερανδρογοναιμία, μπορεί να αντιμετωπιστεί με από του στόματος αντισυλληπτικά, που ρυθμίζουν τις ορμονικές διακυμάνσεις και μειώνουν τα ξεσπάσματα. Ο συνδυασμός οιστρογόνων και αντιανδρογόνων που υπάρχουν σε ορισμένα αντισυλληπτικά δισκία, μειώνουν την δράση των ανδρογόνων στους σημηματογόνους αδένες ελαχιστοποιώντας την παραγωγή σμήγματος. Βέβαια, δεν αποτελούν πρώτη γραμμής θεραπεία για την ακμή, και μάλιστα πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι υπάρχει και ενδεχόμενο επιδείνωσης ή πυροδότησης της ακμής με την χρήση οιστρογόνων και αντιανδρογόνων ουσιών.

1.7.2. ΤΟΠΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΜΗ

Σε περιπτώσεις ήπιας έως και μέτριας μορφής ακμής, η τοπική αγωγή είναι η πρώτη γραμμής θεραπεία. Τα καλλυντικά και τα φάρμακα (topical pharmaceuticals) που χορηγούνται για τοπική εφαρμογή, περιέχουν τέτοιες δραστικές ουσίες, που να είναι ικανές να καταπολεμήσουν τα κυριότερα 4 βασικά προβλήματα της ακμής, που όπως προαναφέρθηκαν, είναι η διαταραχή της κερατινοποίησης, η υπερβολική παραγωγή σμήγματος, η έναρξη της φλεγμονής και η διαταραχή του μικροβιώματος. Συμπερασματικά, τα σκευάσματα αυτά δρουν κερατολυτικά, φαγεσωρολυτικά, αντιμικροβιακά, κατά της φλεγμονής, αλλά και ενίσχυσης και ρύθμισης της ενυδάτωσης.

Από τα κυριότερα και αποτελεσματικότερα δραστικά συστατικά που περιέχονται σε τοπικά φαρμακευτικά σκευάσματα, είναι τα ρετινοειδή. Τα ρετινοειδή είναι μια κατηγορία φαρμάκων που προέρχονται από βιταμίνη Α. Λειτουργούν ρυθμίζοντας την ανάπτυξη των κυττάρων του δέρματος, μειώνοντας τη φλεγμονή και αποτρέποντας το σχηματισμό φαγεσώρων. Δρουν επιταχύνοντας τη φυσική διαδικασία απολέπισης του

δέρματος, αποτρέποντας τη συσσώρευση νεκρών κυττάρων του δέρματος στους θύλακες των τριχών. Επιπλέον, έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που βοηθούν στη μείωση της ερυθρότητας και του οιδήματος που παρουσιάζεται στην ακμή. Τέλος, πολύ σημαντική είναι η συμβολή τους στην αποφυγή σχηματισμού μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης, με την αποδρομή των ενεργών φλεγμαίνοντων βλαβών.

Ισχυρότερη μορφή ρετινοειδών είναι η τρετινοΐνη, αλλά χρησιμοποιούνται επίσης η ισοτρετινοΐνη και η ανταπαλένη, που όμως είναι λιγότερο ισχυρές. Επειδή η χρήση τους τείνει να παρουσιάζει ερεθισμό, προτείνεται πάντα η συχνότητα χρήση τους να αυξάνεται σταδιακά. Επίσης επιβάλλεται να εφαρμόζεται μόνο βράδυ, καθώς είναι μια φωτοευαίσθητη ουσία και είναι απαραίτητη η χρήση του αντιηλιακού και η ανανέωσή του στη διάρκεια της μέρας.

Εκτός από την βιταμίνη Α και τα παράγωγά της, σε καλλυντικά και φαρμακευτικά σκευάσματα συμπεριλαμβάνονται κι άλλες δραστικές ουσίες που αποδεδειγμένα βοηθούν στην ακμή. Ένα από αυτά είναι το υπεροξειδίο του βενζολίου, το οποίο έχει αντιμικροβιακή δράση, αποσυμφορεί τους φραγμένους πόρους και ταυτόχρονα μειώνει την φλεγμονή του δέρματος. Όταν το υπεροξειδίο του βενζολίου αγγίζει το δέρμα, διασπάται σε βενζοϊκό οξύ και οξυγόνο. Έχει αντιμικροβιακές ιδιότητες ειδικά έναντι στο *Propionobacterium acnes*. Το σημαντικό του πλεονέκτημα είναι πως τα μικρόβια δεν αναπτύσσουν αντοχή στη δράση του, όπως με άλλα κοινά αντιβιοτικά. Όμως, όπως και οι μορφές βιταμίνης Α, έτσι και το υπεροξειδίο του βενζολίου, έχει ως σημαντικό μειονέκτημα, την ξηρότητα που προκαλεί, και γι' αυτό προτείνεται να ξεκινάει και αυτό σταδιακά.

Σε ασθενείς με ήπια ακμή ως και βαριάς μορφής ακμή, πρέπει να δίνονται και γενικές οδηγίες που αφορούν την καθημερινή τους ρουτίνα. Το πλύσιμο του προσώπου πρωί και βράδυ είναι απαραίτητο. Θα πρέπει να επιλέγονται καθαριστικά και καλλυντικά προϊόντα μη φαγεσωρογόνα, ειδικά για δέρματα με τάση για ακμή, χωρίς βαριά έλαια.

1.8. ΔΕΡΜΟΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΜΗ

Με βάση την νομοθεσία, ως «καλλυντικό προϊόν» ορίζεται κάθε ουσία ή μείγμα, που προορίζεται να έρθει σε επαφή με τα εξωτερικά μέρη του ανθρώπινου σώματος (επιδερμίδα, τριχωτά μέρη του σώματος και της κεφαλής, νύχια, χείλη και εξωτερικά

γεννητικά όργανα) ή με τα δόντια και τους βλεννογόνους της στοματικής κοιλότητας, με αποκλειστικό ή κύριο σκοπό τον καθαρισμό τους, τον αρωματισμό τους, τη μεταβολή της εμφάνισής τους, την διόρθωση των σωματικών οσμών, την προστασία τους και την διατήρησή τους σε καλή κατάσταση.

Το «δερμοκαλλυντικό προϊόν ή cosmeceutical» είναι το καλλυντικό προϊόν που εκτός από την καλλυντική δράση του, συνδυάζει μια δερματολογική, αλλά όχι φαρμακευτική δράση, και δρα επικουρικά σε φαρμακευτικές αγωγές. Τα προϊόντα αυτά περιέχουν δραστικές ουσίες, πιθανόν ικανές να τροποποιούν βιοχημικές διαδικασίες του δέρματος. Σκοπός των δερμοκαλλυντικών προϊόντων είναι η βελτίωση και η συντήρηση των κλινικών σημείων μιας δερματολογικής κατάστασης που μπορεί να θεωρηθεί ως «πάθηση – μη πάθηση».

Ειδικά για την ακμή, και ενώ η συνταγογραφούμενη αγωγή παραμένει ο βασικός άξονας αντιμετώπισής της, είναι μεγάλης σημασίας για την θεραπεία της, η ταυτόχρονη εφαρμογή δερμοκαλλυντικών προϊόντων, όπως καθαριστικά, κρέμες, μάσκες, λοσιόν κ.ά.

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα δερμοκαλλυντικά για την ακμή, ανήκουν στην κατηγορία των καθαριστικών προϊόντων. Τα επιφανειοδραστικά συστατικά που χρησιμοποιούνται δεν διαφέρουν πολύ από τα καθαριστικά ευρείας χρήσεως, αλλά προσανατολίζονται κυρίως στην απομάκρυνση του σμήγματος. Ενσωματώνονται σε μικρό ποσοστό στην τελική φόρμουλα (περίπου 10%), ώστε να είναι ήπια και φιλικά προς το δέρμα, με όμοιο με αυτό του δέρματος pH 5,0-5,5. Οι επιφανειοδραστικές ουσίες είναι πολύ αποτελεσματικές στην απομάκρυνση του σμήγματος, των ρύπων και των βακτηρίων, αλλά είναι δόκιμο να συνδυάζονται με δραστικά συστατικά θεραπείας της ακμής, όπως κερατολυτικές και σμηγματορρυθμιστικές ουσίες.

Μία ευρέως χρησιμοποιούμενη δραστική ουσία σε δερμοκαλλυντικά για ακμή και ηπιότερη εναλλακτική του υπεροξειδίου βενζολίου, είναι το γνωστό σαλικιλικό οξύ. Έχει κερατολυτική και φαγεσφορλυτική δράση, καθώς επίσης αποσυμφορεί τους πόρους. Τα ευαίσθητα δέρματα έχουν καλή ανοχή στο σαλικιλικό οξύ και σε όποια καλλυντικοτεχνική μορφή αυτό ανευρίσκεται. Σημειώνεται ότι δεν σκοτώνει το P. acnes, όπως το βενζοϊκό οξύ, ούτε αποτρέπει την ανάπτυξη ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά.

Από τα παλαιότερα συστατικά κατά της ακμής, είναι το θείο. Είναι ένα κίτρινο, μη μεταλλικό στοιχείο, που αλληλεπιδρά με την κυστεΐνη της κεράτινης στιβάδας και μετατρέπει το θείο σε υδρόθειο, το οποίο με τη σειρά του αποικοδομεί την κερατίνη, και έτσι εξηγείται η κερατολυτική δράση του. Ακόμη, έχει σημαντικές σμηγματορρυθμιστικές ιδιότητες. Το θείο ωστόσο, χρησιμοποιείται πλέον τόσο σε καθαριστικά, όσο και σε μάσκες προσώπου και συνδυάζεται με καθαριστικούς παράγοντες όπως ο άργιλος και ο καολίνης.

Το γλυκολικό οξύ, που ανήκει στην κατηγορία των α-υδροξυοξέων, όπως και άλλα (γαλακτικό οξύ, κιτρικό οξύ), έχει ισχυρή κερατολυτική δράση, ανάλογα με την ποσότητα του ελεύθερου οξέος που υπάρχει στην σύνθεση και είναι βιοδιαθέσιμο, ώστε να λύσει τους ιοντικούς δεσμούς μεταξύ των κερατινοκυττάρων.

Παρά την σημαντική δράση τους, τα εκπλενόμενα προϊόντα, δεν μπορούν από μόνα τους να έχουν μεγάλα περιθώρια βελτίωσης του ακνεϊκού δέρματος, καθώς έρχονται σε επαφή με το δέρμα για πολύ μικρό χρονικό διάστημα. Επιπλέον, μετά τον καθαρισμό χρειάζονται προϊόντα για ενυδάτωση και προστασία του δέρματος. Τα προϊόντα που μένουν στο δέρμα (leave-on), στοχεύουν στην λείανση του δέρματος, στην προστασία του, την ενυδάτωση, την πρόληψη του ερεθισμού, και πρέπει οι συνθέσεις τους να είναι μη φαγεσωρογόνες, να έχουν το μικρότερο δυνατό ποσοστό ελαίων αν όχι μηδενικό, και δραστικές ουσίες που θα βοηθήσουν τα συμπτώματα δέρματος με τάση για ακμή. Τέτοια προϊόντα μπορεί να είναι μη εκπλενόμενες λοσιόν, και κρέμες.

Στην σύνθεση μη εκπλενόμενων προϊόντων, ενσωματώνονται δραστικά συστατικά όπως τα παράγωγα, ρετινόλη (βιταμίνη Α), εστέρες ρετινόλης, ρετιναλδεΐδη. Η ρετινόλη απορροφάται από τα κερατινοκύτταρα και μετατρέπεται σε ρετιναλδεΐδη, και αυτή με τη σειρά της σε ρετινοϊκό οξύ, γνωστό ως τρετινοΐνη που αναφέρθηκε παραπάνω ως συστατικό φαρμάκων. Η τρετινοΐνη δρα σε κυτταρικό επίπεδο και ρυθμίζει την κυτταρική συμπεριφορά, συνεπώς και την παραγωγή σμήγματος. Το ρετινοϊκό οξύ, αν και έχει ισχυρή δράση, απαγορεύεται να χρησιμοποιείται στα καλλυντικά, αφού έχει συνδεθεί με πιθανή τοξικότητα. Πρέπει πάντα όλα τα ρετινοειδή να συνδυάζονται με αντηλιακούς παράγοντες, για να μειωθεί ενδεχόμενη φωτοευαισθητοποίηση.

Ένα άλλο ευρέως χρησιμοποιούμενο και διάσημο συστατικό είναι το έλαιο τεϊόδενδρου (tea tree oil). Περιέχει πολλές αντιμικροβιακές ουσίες, όπως τερπενόλες.

Έχει επίσης αποδεδειγμένες αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, και έτσι μειώνει την ερυθρότητα γύρω από τις βλάβες της ακμής. Η δράση του συγκρίνεται με αυτήν του υπεροξειδίου του βενζολίου. Στις συγκεντρώσεις που χρησιμοποιείται σε δερμοκαλλυντικά για ακνεϊκά δέρματα δεν παρουσιάζει τοξικότητα, αλλά είναι γνωστός αλλεργιογόνος παράγοντας που προκαλεί αλλεργική δερματίτιδα εξ' επαφής. Η συχνότητα όμως, εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης, είναι συνάρτηση της συγκέντρωσης του στο σκεύασμα.

Το υαλουρονικό νάτριο, είναι κύριο συστατικό της εξωκυττάριας ουσίας, και παρουσιάζει αυξημένη παραγωγή στην φυσιολογική διαδικασία της επούλωσης. Συγκεκριμένα μειώνει τον χρόνο της επούλωσης και βελτιώνει την όψη της ουλής. Επιπλέον αυξάνει την υδάτωση της επιδερμίδας, μειώνοντας την διαδερμική απώλεια ύδατος, δημιουργώντας ένα προστατευτικό φιλμ στην επιδερμίδα.

Η προβιταμίνη B5 (πανθενόλη), η βιταμίνη B3 (νιασιναμίδη), καθώς και ο ψευδάργυρος (zinc) είναι ουσίες με ισχυρή καταπραυντική, αντιφλεγμονώδη και αντιμικροβιακή δράση.

1.8.1. ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΜΗ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥΣ

- *PrimalHyal 300 (Trade name), Παραγωγός εταιρία «Givaudan»*
 - *Hydrolyzed Hyaluronic Acid (INCI name)*

Το «PrimalHyal 300» είναι ένα υδρολυμένο βιομημικό υαλουρονικό οξύ, το οποίο ενισχύει το δερματικό ανοσοποιητικό σύστημα, διεγείροντας την απελευθέρωση συγκεκριμένων αντιβακτηριακών μορίων, των β-defensins.

Παράγεται βιοτεχνολογικά από γαλακτικά βακτήρια, τα οποία όταν εκτεθούν σε στρεσογόνες συνθήκες, παράγουν υαλουρονικό οξύ, ως συστατικό του καψιδίου τους. Δεδομένο ότι σαν συστατικό διαθέτει πιστοποίηση Ecocert, η διαδικασία παραγωγής του πληροί όλα τα κριτήρια για να ενσωματώνεται η καθαρή σκόνη που παράγεται σε οικολογικά καλλυντικά.

Ο τρόπος δράσης του βασίζεται στον ρόλο του υαλουρονικού οξέος στις διάφορες κυτταρικές διεργασίες. Ανάλογα με το μοριακό του βάρος, σηματοδοτεί βιολογικές αποκρίσεις. Το PrimalHyal 300 έχει μοριακό βάρος 100-300kDa που σημαίνει ότι

μπορεί να διαπερνά την κυτταρική στιβάδα και να ενεργοποιεί μια τέτοια σηματοδότηση για ένα κατεστραμμένο δέρμα, οπότε αυτό από μόνο του να εκκρίνει τους αντιμικροβιακούς παράγοντες β-defensins.

Εκτός από την, αποδεδειγμένη με *in vivo* και *ex vivo*, δυνατότητα ενεργοποίησης των υποδοχέων των κερατινοκυττάρων για την παραγωγή β-defensins, επιταχύνει και την διαδικασία ανάπλασης και αποκατάστασης του δέρματος, μέσω του πολλαπλασιασμού και της μετανάστευσης κερατινοκυττάρων και ινοβλαστών, όπως απέδειξαν *in vitro* μελέτες. Άρα το PrimalHyal 300 αποτελεί ένα σημαντικό δραστικό συστατικό για την φυσική άμυνα του δέρματος. Προτεινόμενη δοσολογία: 0.05% - 0,2%

- *Prebiome (Trade name), Παραγωγός εταιρία «DKSH»*

- *Water (and) Butylene Glycol (and) Lactobacillus Ferment Lysate (and) Taraxacum Officinale (Dandelion) Leaf Extract (and) Ethylhexylglycerin (INCI name)*

Το «Prebiome», είναι ένα μείγμα συστατικών που βασίζεται στο εκχύλισμα φύλλου πικραλίδας ή αλλιώς ταραζάκου, και μπορεί αποδεδειγμένα να βελτιώσει το μικροβίωμα του δέρματος, συμβάλλοντας στην φυσική άμυνα και υγεία του. Προωθεί την ανάπτυξη των ωφέλιμων μικροβίων του δέρματος, και ιδιαίτερα των προερχομένων του γαλακτικού οξέος, ενισχύοντας τον φραγμό του. Παράλληλα, βελτιώνει τα επίπεδα υγρασίας και ρυθμίζει την παραγωγή σμήγματος στα όρια ενός κανονικού δέρματος.

Προτεινόμενη δολογία: 2% - 5%

- *Bicomide (Trade name), Παραγωγός εταιρία «Bicosome»*

- *Aqua, Lecithin, Niacinamide, Lysolecithin (INCI name)*

Το «Bicosome» είναι ένα σύστημα που διεισδύει ικανοποιητικά στο δέρμα και ρυθμίζει επιτυχώς την παραγωγή του σμήγματος, την εμφάνιση των διευρυμένων πόρων που χαρακτηρίζει ένα λιπαρό δέρμα, μειώνοντας τον πληθυσμό του *Propionobacterium Acnes* και εξισορροπώντας το μικροβίωμα. Επιπλέον,

εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες ROS, που παράγονται από το μπλε φως (blue light), βελτιώνοντας την ποιότητα του δέρματος και προστατεύοντας το από την λεγόμενη ψηφιακή γήρανση.

Προτεινόμενη Δοσολογία: 1% - 3%

- *Zinnerine (Trade name), Παραγωγός εταιρία «Contipro»*
 - *Aqua, Phenoxyethanol or Pentylene Glycol, Hexapeptide-2, Zinc Sulfate (INCI name)*

Αποτελείται από ένα σύμπλοκο εξαπεπτιδίου ψευδαργύρου. Το εξαπεπτίδιο μόνο του, στοχεύει στις 4 βασικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν την ακμή, την υπερέκκριση σμήγματος, την διαταραχή της κερατινοποίησης των κυττάρων του δέρματος, την φλεγμονή και τη διαταραχή του μικροβιώματος.

Έχει αποδειχθεί in vitro και η ανασταλτική δράση του προς το ένζυμο 5^α-αναγωγάση, που εμπλέκεται στην παραγωγή σμήγματος.

Η δράση του ψευδαργύρου στα ακνεϊκά δέρματα είναι γνωστή, αν και όχι απόλυτα κατανοητή. Η παρουσία του ψευδαργύρου στο σύμπλοκο του εξαπεπτιδίου, ενισχύει σημαντικά την αποτελεσματικότητά του στον έλεγχο παραγωγής σμήγματος, αλλά και την αντιμικροβιακή του δράση. Αμφίδρομα, η παρουσία του εξαπεπτιδίου ενισχύει αντίστοιχα την διείσδυση του ψευδαργύρου στο δέρμα, και μειώνει σημαντικά την κυτταροτοξικότητα που έχει επιδείξει ο ψευδάργυρος όταν χρησιμοποιείται μόνος του σε καλλυντικές φόρμουλες.

Μετά από μελέτες, αποδεικνύεται και η αντιγηραντική δράση του, και αυτό το καθιστά μιμητή της δράσης της ρετινόλης. Συγκριτικές μελέτες zinnerine και ρετινόλης, έδειξαν ότι το πρώτο ήταν πολύ πιο αποτελεσματικό σε ακμή και αντιγήρανση, αλλά και πολύ πιο ασφαλές στη χρήση του από την ρετινόλη.

Προτεινόμενη δοσολογία: 0,1% - 1%

- *Dendriclear (Trade name), Παραγωγός εταιρία «Lucas Meyer»*
 - *Glycerin (and) Water (and) Polylysine (INCI name)*

Η καινοτόμα δράση του βασίζεται στην ανακάλυψη ερευνητών μεταγονιδιοματικής, πως το *C. acnes* αποτελείται από πολλές υποομάδες φυλλοτύπων με ακνεϊκά και μη ακνεϊκά στελέγη. Η δενδριμερής λυσίνη του dendriclear στοχεύει στην αποδυνάμωση των ακνεϊκών στελεχών, ώστε να ευνοηθεί η ανάπτυξη των μη ακνεϊκών στελεχών, με αποτέλεσμα ένα υγιές και χωρίς φλεγμονή δέρμα.

Προτεινόμενη δοσολογία: 0,1% - 0,4%

- *FMLT SeboCure (PAD) (Trade name), Παραγωγός εταιρία «Biospectrum»*
 - *Dioscorea Villosa (Wild Yam) Root Extract (and) Glycyrrhiza Glabra (Licorice) Root Extract (and) Pyridoxine HCL (and) Zinc PCA (and) Azelaic Acid (and) Niacinamide (and) Soy Isoflavones (and) Lecithin (and) Phytosterols (and) Ceramide 3 (and) Squalane (and) Butyrospermum Parkii Butter (and) Caprylic/Capric Triglyceride (INCI name)*

Το «FMLT SeboCure (PAD)» είναι ενθυλακωμένο με πολλαπλές στρώσεις λιποσωμάτων για την βέλτιση διείσδυση των δραστικών στο δέρμα.

Κύριοι στόχοι του είναι η ρύθμιση της έκκρισης σμήγματος (Zn PCA, soy isoflavones, wild yam extract, pyridoxine (B6 vitamin)), μέσω της αναστολής του ενζύμου 5^α-αναγωγάση, της φλεγμονής στο δέρμα (niacinamide), και η αντιμικροβιακή και κερατολυτική δράση (azelaic acid).

Προτεινόμενη δοσολογία: 1% - 3%

- *Dermosoft decalact MB (Trade name), Παραγωγός εταιρία «Evonik»*
 - *Sodium Caproyl/Lauroyl Lactylate (INCI name)*

Το «Dermosoft decalact» έχει αποδεδειγμένη ισχυρή αντιμικροβιακή δράση, με in vivo και in vitro μελέτες, έναντι σε μικροοργανισμούς που προκαλούν δερματικές διαταραχές. Καθώς παράγεται από 100% φυσικά συστατικά, αποτελεί φυσική εναλλακτική για άλλα ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιμικροβιακά δραστικά.

Συγκεκριμένα, συγκριτικές μελέτες έδειξαν γρηγορότερη αντιμικροβιακή δράση κατά του *propionibacterium acnes* από το γνωστό σαλικιλικό οξύ και το triclosan.

Προτεινόμενη δοσολογία: 0,5% - 2%

- *Sytenol A (Trade name), Παραγωγός εταιρία «Sytheon»*

- *Bakuchiol (INCI name)*

Η βακουχιόλη, εναλλακτικό της ρετινόλης (βιταμίνη Α), αναστέλλει τον αποικισμό του *C. acnes* και άλλων μικροβίων που σχετίζονται με την ακμή, ρυθμίζει την έκφραση της 5^α-αναγωγάσης σε κανονικά επίπεδα, ενώ παράλληλα εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες και ενεργοποιεί τα αμυντικά γονίδια του δέρματος. Σημαντική είναι η δράση της στα επίπεδα μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας, καθώς αυτά βρίσκονται αυξημένα σε ακνεϊκά δέρματα και ενοχοποιούνται για την καταστροφή θεμέλιων ουσιών του δέρματος, όπως το κολλαγόνο. Αυτή η ρύθμιση έχει σαν αποτέλεσμα την άρση της φλεγμονής του δέρματος, στην οποία εμπλέκονται οι MMPs, αλλά και στην, όσο γίνεται, ομαλότερη αποκατάσταση του δέρματος, μετά την αποδρομή των ακνεϊκών βλαβών.

Προτεινόμενη δοσολογία: 0,5% - 1%

- *Unimoist-UI25 NP/ Unimoist-UI25 G / Unimoist-BG-125 NP (Trade names), Παραγωγός εταιρία «Givaudan»*

- *Glycerin, Urea, Saccharide Hydrolysate, Magnesium Aspartate, Glycine, Alanine, Creatine, Phenoxyethanol, Benzyl Alcohol, Dehydroacetic acid (INCI Name)*

Τα «Unimoist» περιέχουν φυσικούς πολυσακχαρίτες και ένα μείγμα αμινοξέων υψηλής ποιότητας. Ο συνδυασμός αυτός μιμείται τη δράση του NMF, δηλαδή του φυσικού ενυδατικού παράγοντα. Ρυθμίζει τα επίπεδα υγρασίας και pH του δέρματος και τελικά συντελεί στην φυσική ενυδάτωση αυτού.

Προτεινόμενη δοσολογία: 1% - 3%

- *Trikenol Plus (Trade name), Παραγωγός εταιρία «Provital Group»*

- *Methylpropanediol, 4-Terpineol, Salicylic acid, Salix alba bark extract (INCI name)*

Το «Trikenol Plus» είναι ένα συνεργιστικό μείγμα δύο φυτικών συστατικών, αποτελεσματικό ως προς την ακμή, με αντιμικροβιακή και αντιφλεγμονώδη δράση. Η 4-Terpineol λαμβάνεται με κλασματική απόσταξη του ελαίου τεϊόδενδρου (tea tree oil), με αποδεδειγμένες αντιμικροβιακές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Τα κύρια συστατικά του *Salix alba* (αιθαλέξ δένδρο), είναι οι πολυφαινόλες, τα φλαβονοειδή, και τα σαλικυλικά παράγωγα. Έχει δράση αντιερεθιστική, αντισμηγματοροϊκή, αλλά και κερατολυτική.

Τέλος, το σαλικυλικό οξύ, ενισχύει την αποτελεσματικότητα του «Trikenol Plus» με την αποδεδειγμένη κερατολυτική δράση του.

Προτεινόμενη δοσολογία: 0,4% - 0,8%

- *Unisooth PN-47 (Trade name), Παραγωγός εταιρία «Gavaudan»*

- *Panthenyl Triacetate, Naringerin (INCI name)*

Πρόκειται για ένα βιοδραστικό σύμπλεγμα, με σκοπό την αποκατάσταση του φραγμού του δέρματος και της άμυνάς του.

In vivo μελέτες έχουν αποδείξει την μείωση του ερεθισμού του δέρματος, αλλά και την μείωση της διαδερμικής απώλειας ύδατος (TEWL), μετά από έκθεση σε SLS-containing προϊόντα περιποίησης.

Προτεινόμενη δοσολογία: 0,5% - 2%

- *Unisooth ST-32 (Trade name), Παραγωγός εταιρία «Gavaudan»*

- *Water, Pentylene Glycol, Tamarindus Indica Seed Extract, Stevioside (INCI name)*

Άλλο ένα βιοδραστικό σύμπλεγμα, για την ενίσχυση της άμυνας του δέρματος και την παράλληλη πρόληψη του ερεθισμού.

Μειώνει την ερυθρότητα και την διαδερμική απώλεια ύδατος που προκαλείται από την υπερϊώδη ακτινοβολία, διεγείρει την έμφυτη ανοσολογική απόκριση των

κερατινοκυττάρων, και ενισχύει την βιολογική απόκριση του δέρματος προστατεύοντας κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του δέρματος, όπως είναι τα κύτταρα Langerhans.

Προτεινόμενη δοσολογία: 1% - 3%

- *Beta-Hydroxyde™ ACSD (Trade name). Παραγωγός εταιρία «BASF»*

- *Salicylic Acid (and) Acacia Senegal Gum (INCI name)*

Πρόκειται για ένα ήπιο προς το δέρμα β-υδροξυοξύ, που παράγεται με σύνδεση σαλικυλικού οξέος και ακακίας στην ίδια αναλογία.

Το σαλικυλικό οξύ όπως προαναφέρθηκε έχει ισχυρή κερατολυτική δράση και χρησιμοποιείται ευρέως σε προϊόντα για ακνεϊκά δέρματα.

Το κόμμι ακακίας που περιέχεται στο σύμπλεγμα και λαμβάνεται από τον φλοιό του δένδρου ακακίας, έχει παρόμοια χημική δομή με αυτή των πρωτεογλυκανών του δέρματος, ισχυρών φυσικών ενυδατικών παραγόντων.

Η μοριακή αυτή σύζευξη, καταφέρνει να ελαχιστοποιήσει, αν όχι να εξαλείψει, την ερεθιστικότητα του σαλικυλικού οξέος, να ενισχύσει την σταθεροποίησή του στην ανώτερη στιβάδα του δέρματος, άρα και να διασφαλίσει την δράση του για ώρες μετά την εφαρμογή του στο δέρμα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μείωση των συγκεντρώσεων στις φόρμουλες, που συχνά χρειάζεται μεγάλο ποσοστό για να επιτευχθεί η δράση αυτή των β-υδροξυοξέων, η οποία συνοδεύεται και με παράλληλες ανεπιθύμητες ενέργειες, π.χ. ξηρότητα, ερεθισμός.

- *Vari Stan PE (Trade name), Παραγωγός εταιρία «Variati»*

- *Garcinia Mangostana Peel Extract, Propanediol (INCI name)*

Ενεργό συστατικό φυτικής προέλευσης, με ισχυρή αντιμικροβιακή δράση ενάντια στο *P. acnes* και τον *Staphylococcus epidermidis*.

Προτεινόμενη δοσολογία: 0,5% - 2%

- *Linumine (Trade name), Παραγωγός εταιρία «Lucas Meyer»*

- *Linum usitatissimum* (linseed) extract (INCI name)

Εκχύλισμα σπόρου λιναρόσπορου, πλούσιου σε λιγνάνες χάρη στην πατενταρισμένη διαδικασία εκχύλισης. Δρα στην ρύθμιση της 5^α-αναγωγής, του σμήγματος, και στην μείωση της λιπαρότητας.

Προτεινόμενη δοσολογία: 0,5% - 1%

2. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας, είναι η ανάπτυξη δερμοκαλλυντικού προϊόντος για δέρματα με τάση για ακμή, με καινοτόμα δραστικά συστατικά. Η συγκεκριμένη σύνθεση, θα πρέπει να είναι αποδεκτή ως προς τα οργανοληπτικά της χαρακτηριστικά, δηλαδή να πληροί τις φυσικοχημικές και μικροβιολογικές προδιαγραφές που έχουν οριστεί για το συγκεκριμένο προϊόν, να έχει ολοκληρώσει επιτυχώς τα πρωτόκολλα της επιταχυνόμενης διαδικασίας γήρανσης, ώστε να θεωρηθεί σταθερή στο χρόνο. Για τον σκοπό αυτό, έγιναν δοκιμές με διαφορετικές συγκεντρώσεις εκδόχων και δραστικών συστατικών της φόρμουλας.

2.1 ΟΡΓΑΝΟΛΟΓΙΑ – ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

- Ζυγός 2 ψηφίων Oertling , (x0,01g) 600g 08062A0ZA 10A-A
- Ζυγός 4 ψηφίων KERN, (x 0,0001g) 160 g ALS 160-4AM
- Θερμαντική πλάκα με μαγνητική ανάδευση VELP, VELP Type
- Ομογενοποιητής IKA, IKA T25 Model T25D
- Πεχάμετρο Inolab, 04140005
- Ιξωδόμετρο Brookfield
- Επωαστικός κλίβανος Memmert
- Μικροσκόπιο Olympus, 4C24093
- Φυγόκεντρος

2.1.1 ΟΡΓΑΝΟΛΟΓΙΑ

Τα όργανα και ο εξοπλισμός που χρησιμοποιήθηκαν στο εργαστήριο για την παραγωγή των δειγμάτων της κρέμας είναι τα εξής.

2.1.2. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

- Μεταλλικές σπάτουλες και κουτάλια
- Ποτήρια ζέσεως 25ml, 50ml, 100ml, 250ml, 400ml, 600ml
- Μαγνήτες ανάδευσης
- Ύαλοι ωρολογίου
- Εργαστηριακό θερμόμετρο
- Γυάλινα φιαλίδια με εσμηρισμένο πώμα
- Γυάλινα κωνικά σωληνάρια φυγοκέντρου
- Αντικειμενοφόρες πλάκες
- Καλυπτρίδες

2.2 ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΓΙΑ ΔΕΡΜΑΤΑ ΜΕ ΤΑΣΗ ΓΙΑ ΑΚΜΗ

Στο εμπόριο συναντάται ποικίλα είδη καλλυντικών προϊόντων για δέρματα με τάση για ακμή. Κάποια από αυτά είναι τα ειδικά αφρίζοντα ή κρεμώδη καθαριστικά,

τονωτικές λοσιόν, οροί, κρέμες o/w ή oil-free, cream-gel προϊόντα, εμποτισμένα patches, μάσκες, κ.ά.

Επιθυμητές ιδιότητες των προϊόντων αυτών είναι:

- Να μην διεγείρουν την παραγωγή σμήγματος (comedogenic)
- Να περιέχουν την λιγότερη δυνατή περιεκτικότητα τέτοιων λιπαρών συστατικών, ή και να είναι εντελώς oil-free
- Να έχουν ικανές σμηγματορυθμιστικές ιδιότητες.
- Να παρέχουν ικανοποιητική κερατολυτική δράση για την απαραίτητη απομάκρυνση ρύπων και νεκρών κυττάρων, ώστε να μην φράσσει το δέρμα
- Να έχουν ισχυρή αντιμικροβιακή δράση
- Να έχουν αντιφλεγμονώδη δράση, χωρίς να ξηραίνουν το δέρμα
- Να ενυδατώνουν, να καταπραΰνουν και να επανορθώνουν τον επιδερμικό φραγμό.
- Να είναι φιλικά προς το μικροβίωμα του δέρματος (microbiome friendly)
- Να έχουν σταθερό μικροβιολογικό και φυσικοχημικό προφίλ για το χρονικό διάστημα που προορίζεται η χρήση τους
- Να έχουν καλό τοξικολογικό προφίλ (βλ. περιορισμούς σε ποσοστά χρήσης διάφορων ουσιών)
- Να έχουν ευχάριστη υφή, και μη αλλεργιογόνο άρωμα

2.3 ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΓΙΑ ΔΕΡΜΑΤΑ ΜΕ ΤΑΣΗ ΓΙΑ ΑΚΜΗ

Για την εργασία αυτή, επιλέχθηκε η ανάπτυξη ενός cream-gel προϊόντος για την ακμή. Τα βασικά συστατικά για την επίτευξη της καλλυντικοτεχνικής αυτής μορφής, είναι τα εξής:

- Gelling agents (παράγοντες δημιουργίας πηκτώματος)
- Emollients (μαλακτικοί παράγοντες)
- Emulsifiers & co-emulsifiers (γαλακτωματοποιητές)
- Stabilizers (σταθεροποιητές)
- Preservatives (συντηρητικά)
- Antioxidants (αντιοξειδωτικοί παράγοντες)
- Moisturizing factors (ενυδατικοί παράγοντες)

- Active ingredients (δραστικά συστατικά)
- Ρυθμιστικό pH
- Perfume (allergens free)

Έπειτα από σχετική μελέτη και δοκιμές, καταλήξαμε στον παρακάτω συνδυασμό συστατικών για την ανάπτυξη του cream-gel, δοκιμάζοντας διάφορες περιεκτικότητες σε κάποια συστατικά για να πετύχουμε την καλύτερη φυσικοχημική και μικροβιολογική σταθερότητα.

Πίνακας 1: Ποσοστιαία σύνθεση cream-gel προϊόντος για δέρματα με τάση για ακμή

ACNE-PRONE SKIN CREAM-GEL					
A/A	ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΟΙΚΟΣ	ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ	INCI ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΙΔΙΟΤΗΤΑ	% (w/w)
1.		DEIONIZED WATER	Aqua	Φυσικός διαλύτης	65
2.	Mercur Handel GmbH	GLYCERIN	Glycerin	Υγραντικό	2
3.	CovationBio PDO LLC	ZEMEA	Propanediol	Ενυδατικό, ενισχυτικό συντηρητικό	2
4.	Lucas Meyer Cosmetics	ECOGEL	Lysolecithin (and) Sclerotium Gum (and) Xanthan Gum (and) Pullulan.	Πηκτοματοποιητής	0,8
5.	BASF	LANETTE O	Cetearyl Alcohol	Παράγοντας συνοχής (consistency agent)	1,5
6.	Evonik	DERMOFEEL SL	Sodium Stearoyl Lactylate	Γαλακτωματοποιητής	1
7.	Evonik	TEGIN M	Glyceryl Stearate	Γαλακτωματοποιητής	1,8
8.	Evonik	DERMOFEEL GSC	Glyceryl Stearate Citrate	Γαλακτωματοποιητής	1,2

9.	SABO S.p.A	SABODERM DOE	Dicaprylyl Ether	Μαλακτικός παράγοντας	4
10.	Evonik	DERMOFEEL SENSOLVE	Isoamyl Laurate	Μαλακτικός παράγοντας / Βελτίωση της υφής τελικού προϊόντος	3
11.	Evonik	DERMOSOFT DECALACT	Sodium Caproyl/Lauroyl Lactylate	Αντιμικροβια κός παράγοντας	1
12.	BTC Europe GmbH	VITAMIN E ACETATE	Tocopheryl Acetate	Αντιοξειδωτι κός παράγοντας	0,2
13.	Evonik	DERMOSOFT OMP	Methylpropanedi ol (and) Caprylyl Glycol (and) Phenylpropanol	Ενισχυτικό (booster) Συντήρησης	3
14.	Lucas Meyer Cosmetics	CANADIAN WILLOWHERB ™	Glycerin (and) Water (and) Epilobium Angustifolium Flower/Leaf/Stem Extract	Αντι- ερεθιστικό, Αντιφλεγμον ώδες	2
15.	DKSH	PREBIOME	Water (and) Butylene Glycol (and) Lactobacillus Ferment Lysate (and) Taraxacum Officinale (Dandelion) Leaf Extract (and) Ethylhexylglyceri n	Δραστική ουσία	3
16.	Gfn-Selco	ZINNERINE	Aqua (and) Pentylene Glycol (and) Hexapeptide-2 (and) Zinc Sulfate.	Δραστική ουσία	1
17.	Vioryl SA	PERFUME ALLEGENS FREE	Perfume	Άρωμα χωρίς αλλεργογόνο	0,3

18.		DEHIONIZED WATER	Aqua	Φυσικός διαλύτης	2,5
19.	Active Concepts	ABS WHITE WILLOW BARK EXTRACT POWDER	Salix Alba Bark Extract	Δραστική ουσία (σμηγματορρυθμιστικό, κερατολυτικό)	0,5
20.		DEHIONIZED WATER		Φυσικός διαλύτης	4
21.	Givaudan Active Beauty	PRYMALYAL 300	Hydrolyzed Hyaluronic Acid	Δραστική ουσία (ενυδατικό)	0,2
22.	DSM	CITRIC ACID (20 % w/w)	Citric Acid	Ρυθμιστικό pH	qs

2.3.1. ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ

ΠΡΟΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΦΑΣΕΩΝ

Φάση Α: Σε ανοξείδωτο σκεύος προστίθεται το νερό (συστατικό 18) και σε αυτό διαλύεται με ανάμιξη και ήπια θέρμανση στους 35°C το ABS White Willow Bark Extract Powder.

Φάση Β: Σε ανοξείδωτο σκεύος προστίθεται το νερό (συστατικό 20) και σε αυτό διαλύεται με ανάμιξη το Prymalyal 300 και αφήνεται στην άκρη να υδατωθεί καθότι απαιτεί χρόνο.

ΥΔΑΤΙΚΗ ΦΑΣΗ

Για την προετοιμασία της υδατικής φάσης, σε ποτήρι ζέσεως ζυγίζεται το υπόλοιπο νερό (συστατικό 1). Προστίθεται με ανάδευση η γλυκερίνη και το Zemea. Ακολουθεί θέρμανση σε μαγνητική θερμαινόμενη πλάκα στους 70⁰ +/- 2⁰ C και έπειτα προστίθεται (διασπείρεται) το Ecogel με εξωτερικό ομογενοποιητή για 20 περίπου λεπτά σε αυτή τη θερμοκρασία, με σκοπό την πλήρη ενυδάτωση του Ecogel. Διακόπτεται η ανάδευση προκειμένου να αφαιρεθούν τυχόν υπολείματα του Ecogel από τα πτερύγια του ομογενοποιητή, και έπειτα συνεχίζεται η ανάδευση ως την πλήρη διασπορά του Ecogel σε όλη τη μάζα του διαλύματος.

ΛΙΠΑΡΗ ΦΑΣΗ

Για την προετοιμασία της λιπαρής φάσης σε ποτήρι ζέσεως προστίθενται σταδιακά τα συστατικά Lanette O, Dermofeel SL, Tegin M, Dermofeel GSC, Saboderm Doe, Dermofeel Sensolve και Dermosoft Decalact. Θερμαίνεται σε μαγνητική θερμαινόμενη πλάκα το μείγμα ως τους 70⁰ C -75⁰C, και τελευταία στιγμή πριν την γαλακτωματοποίηση, προσθέτουμε το Vitamin E Acetate, ούσα ευαίσθητη ουσία, και ελέγχουμε για την πλήρη διάλυση των συστατικών.

ΑΝΑΜΙΞΗ ΦΑΣΕΩΝ - ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ

Όταν η υδατική και λιπαρή φάση βρίσκονται στους 70 - 75° C +/- 2° C μεταφέρεται η λιπαρή φάση στην υδατική φάση (για τον σχηματισμό O/W γαλακτώματος) με ομογενοποίηση (3000 rpm) για 10 min, μέχρι τον σχηματισμό γαλακτώματος με προσοχή να μην εγκλωβιστεί αέρας στο σκεύασμα.

ΨΥΞΗ – ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΦΑΣΕΩΝ

Μετά τη γαλακτωματοποίηση, ακολουθεί ήπια ψύξη μέχρι τους 50°C με μέτρια ανάδευση και ομογενοποίηση (1500 rpm). Μετά τους 50° C ακολουθεί ψύξη με χαμηλή ανάδευση. Έπειτα προσθέτουμε τμηματικά τα εξής συστατικά στις ανάλογες θερμοκρασίες με κανονική ανάδευση:

- Στους 45ο C προστίθεται το Dermosoft OMP, (Homogenizer 3000 rpm, 5 min)
- Στους 38ο C προστίθεται το άρωμα και έπειτα ένα-ένα τα Prebiome και Zinnerine, (Homogenizer 3000 rpm, 5 min)
- Στους 35ο C προστίθενται μία-μία οι φάσεις A, B, (Homogenizer 3000 rpm, 10 min)
- Ακολουθεί ψύξη συνεχώς μέχρι τους 26-28⁰C

Τελική ρύθμιση pH με το ρυθμιστικό διάλυμα Citric Acid 20% στο 5,5 +/- 0,2.

2.3.2. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΣΥΝΘΕΣΗΣ - ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΕΓΙΣΤΗ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Για να καταλήξουμε στην παραπάνω φόρμουλα του προϊόντος, έγιναν κάποιες δοκιμές διαφορετικών συγκεντρώσεων των βασικών συστατικών της, για την μέγιστη δυνατή φυσικοχημική σταθερότητα, αλλά και των συντηρητικών, για την μέγιστη δυνατή μικροβιολογική σταθερότητα.

Πρώτο συστατικό του οποίου μελετήθηκε η απαραίτητη συγκέντρωση στο προϊόν, είναι το Ecogel, και δοκιμάστηκε σε συγκεντρώσεις 0,4% , 0,6% , και 0,8% όπου και κατέληξε.

Πίνακας 2: Δοκιμές ποσοστιαίας περιεκτικότητας ηηκτωματοποιητή στο προϊόν

% w/w Πηκτωματοποιητή Ecogel	Φυγόκεντρος (4000 rpm, 1h)	Μικροσκόπιο
0,4	Εμφάνιση νερού στο κάτω μέρος του κωνικού σωληναρίου	Εικόνα ασταθούς και αρκετά υδαρούς γαλακτώματος, μεγάλα μκύλλια

0,6	Εμφάνιση σταγόνων νερού στο κάτω μέρος του κωνικού σωληναρίου	Εικόνα ασταθούς γαλακτώματος χωρίς συνοχή των μικυλλίων
0,8	Σταθερή	Εικόνα σταθερού γαλακτώματος

Παράλληλα εξετάστηκε ο συνδυασμός συγκεντρώσεων των γαλακτωματοποιητών Dermofeel SL και Dermofeel GSC με σκοπό την δημιουργία σταθερού γαλακτώματος με το επιθυμητό ιξώδες.

Πίνακας 3: Δοκιμές ποσοστιαίας περιεκτικότητας γαλακτωματοποιητών στο προϊόν

% w/w Γαλακτωματοποιητές	Φυγόκεντρος (4000 rpm, 1h)	Μικροσκόπιο
0,8 Dermofeel SL & 1 Dermofeel GSC	Ασταθής, σταγονίδια νερού στο κάτω μέρος του σωληναρίου	Σχηματισμός μικυλλίων χωρίς συνοχή, ασταθές, υδαρές γαλάκτωμα
1 Dermofeel SL & 1,2 Dermofeel GSC	Σταθερή	Εικόνα σταθερού γαλακτώματος

Οι δοκιμές των τριών αυτών συστατικών έγιναν παράλληλα με κάθε αναγραφόμενη συγκέντρωση των Ecogel, Dermofeel SL και Dermofeel GSC. Έπειτα από την κατάληξη των θεμέλιων, για την φυσικοχημική σταθερότητα συστατικών, έγιναν δοκιμές συνδυασμού συγκεντρώσεων των δύο εναλλακτικών συντηρητικών, Zemea και Dermosoft OMP, τα οποία ελέγχθηκαν μικροβιολογικά.

Πίνακας 4: Δοκιμές ποσοστιαίας περιεκτικότητας αντιμικροβιακών παραγόντων στο προϊόν

% w/w Συστήματα Συντήρησης	Μικροβιολογικός Έλεγχος
2 Dermosoft OMP & 1 Zemea	Εκτός ορίων
3 Dermosoft OMP & 2 Zemea	Εντός ορίων

2.3.3. ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ

Μετά τις δοκιμές που διεξήχθησαν για την ανάπτυξη της τελικής φόρμουλας, το τελικό δείγμα μετρήθηκε ως προς τα φυσικοχημικά του χαρακτηριστικά (εμφάνιση, οσμή, pH, ιξώδες), και εφόσον βρίσκονται εντός των ορισμένων προδιαγραφών για το συγκεκριμένο προϊόν, ακολουθεί δοκιμασία επιταχυνόμενης γήρανσης. Παράλληλα τα δείγματα υποβλήθησαν σε δοκιμασία φυγοκέντρωσης και μικροσκοπικού ελέγχου ήταν σταθερά και αποδεκτά.

Πίνακας 5: Φυσικοχημικός Έλεγχος

ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ			
ΕΜΦΑΝΙΣΗ	ΟΣΜΗ	pH	ΙΞΩΔΕΣ (Brookfield, spindle LV 3, rpm 6, 20°C)
Λευκή-γκρι κρέμα-gel	Διακριτική, αντίστοιχη του αρώματος	5,5	120.000 cPs

Αμέσως μετά, το σταθερό αυτό δείγμα υποβλήθηκε σε διαδικασία μικροβιολογικού ελέγχου, όπως απαιτείται από την ευρωπαϊκή νομοθεσία και βρέθηκε εντός προδιαγραφών .

Πίνακας 6: Μικροβιολογικός Έλεγχος

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ		
Είδος ελέγχου	Προδιαγραφές / Όρια	Αποτέλεσμα
Συνολικός Αριθμός Αερόβιων Μικροβίων, Ζύμες, Μύκητες	<100 cfu/gr	<10 cfgu/gr
Staphylococcus aureus/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/g
Pseudomonas aeruginosa/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/g
Candida albicans/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/g

2.3.4. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΕΠΙΤΑΧΥΝΟΜΕΝΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ (ACCELERATED STABILITY TEST)

Μετά την διεξαγωγή των παραπάνω ελέγχων με επιτυχία, το δείγμα υποβλήθηκε σε επιταχυνόμενη δοκιμασία σταθερότητας στις εξής καταστάσεις:

- Σε κλίβανο σταθερής θερμοκρασίας 42⁰C +/- 2⁰C για 3 μήνες
- Σε κλίβανο σταθερής θερμοκρασίας 50⁰C +/- 2⁰C για 1 μήνα
- Σε ψυγείο στους 5⁰C για 3 μήνες
- 5 κύκλοι ψύξης-απόψυξης (freeze – thaw cycles: 8h RT – 8h 42⁰C – 8h 5⁰C)

με παράλληλη συνέχιση ελέγχου φυσικής γήρανσης του δείγματος σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (25⁰C) για 6 μήνες.

Μετά το πέρας των επιταχυνόμενων δοκιμασιών, μετρήθηκε το δείγμα και ως προς την φυσικοχημική του σταθερότητα, αλλά και ως προς την μικροβιολογική του σταθερότητα. Τα αποτελέσματα ήταν αποδεκτά και παρατίθενται στους παρακάτω πίνακες.

Πίνακας 7: Καταγραφή φυσικοχημικών μετρήσεων stability test

ΤΕΣΤ	ΕΜΦΑΝΙΣΗ	ΟΣΜΗ	pH	ΙΞΩΔΕΣ
Μετά την γήρανση στους 42 ⁰ C	Σκουρότερο γκρι χρώματος cream-gel	Χαρακτηριστική του αρώματος, ελαφρώς αλλοιωμένη	5,3	115.000 cPS
Μετά την γήρανση στους 50 ⁰ C	Σκουρότερο γκρι χρώματος cream gel	Χαρακτηριστική του αρώματος, ελαφρώς αλλοιωμένη	5,2	110.500 cPs
Μετά την γήρανση στους 5 ⁰ C	Λευκό – ελαφρώς γκρι cream-gel	Χαρακτηριστική του αρώματος	5,4	122.000 cPs
Μετά από την διαδικασία 5 κύκλων	Σκουρότερο γκρι χρώματος cream-gel	Χαρακτηριστική του αρώματος, ελαφρώς αλλοιωμένη	5,3	111.300 cPs
Μετά από 6 μήνες σε 25 ⁰ C RT	Ελαφρώς σκουρότερο γκρι χρώματος cream-gel	Χαρακτηριστική του αρώματος, ελαφρώς ξεθωριασμένη	5,2	118.000 cPs



Εικόνα 9:

5°C, 3 μήνες

Γήρανση στους



Εικόνα 10: Γήρανση στους 25°C RT, 6 μήνες



Εικόνα 11: Γήρανση στους 42°C RT, 3 μήνες



Εικόνα 12:

50°C RT, 1 μήνας

Γήρανση στους

Η μεταβολή του χρώματος του προϊόντος σε πιο σκούρο γκρι χρώμα, είναι αποδεκτή λόγω της φυσικής γήρανσης των φυσικών συστατικών που περιέχονται στην σύνθεση. Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται τα αποτελέσματα του μικροβιολογικού ελέγχου μετά το πέρας των δοκιμασιών.

Πίνακας 8: Μικροβιολογικών Έλεγχος των δειγμάτων που υποβλήθησαν σε stability testing

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟ Σ ΕΛΕΓΧΟΣ	Συνολικός αριθμός αερόβιων μικροβίων , Ζύμες, Μύκητες	Staphylococcus aureus/g	Pseudomonas aeruginosa/g	Candida albicans/g
ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ/ ΟΡΙΑ	<100 cfu/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/ g
Μετά την γήρανση στους 42°C	<10 cfu/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/ g
Μετά την γήρανση στους 50°C	<10 cfu/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/ g
Μετά την γήρανση στους 5°C	<10 cfu/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/ g
Μετά από την διαδικασία 5 κύκλων	<10 cfu/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/ g
Μετά τη γήρανση από 6 μήνες σε RT	<10 cfu/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/g	ΑΠΟΥΣΙΑ/ g

Το προϊόν θα συνεχιστεί στο μέλλον με περαιτέρω *in vivo* tests για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας σε δέρματα με τάση για ακμή.

3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση τα αποτελέσματα των φυσικοχημικών και μικροβιολογικών ελέγχων, είναι, όπως απεδείχθη, εφικτή η ανάπτυξη προϊόντων για δέρματα με τάση για ακμή, με τέτοια περιεκτικότητα καινοτόμων δραστικών συστατικών, που να πληροί όλες τις προϋποθέσεις για την ανάπτυξη ενός τέτοιου δερμοκαλλυντικού. Αυτό είναι σημαντικό, διότι μπορεί δυνητικά να αποτελεί σημαντικό επικουρικό εργαλείο των συστηματικά ή τοπικά εφαρμοζόμενων φαρμάκων, σε περίοδο αγωγής, αλλά και συντήρησης. Το προϊόν μπορεί να προχωρήσει στο μέλλον σε περαιτέρω ελέγχους (*in vitro* και *in vivo*), προκειμένου να μελετηθεί και να αποδειχτεί ο ισχυρισμός *microbiome friendly* ή *balance*, αφού έχει σχεδιαστεί και αναπτυχθεί ένα κατάλληλο και σταθερό δερμοκαλλυντικό προϊόν.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Graham, H.K., et al., *Human Skin: Composition, Structure and Visualisation Methods*, in *Skin Biophysics: From Experimental Characterisation to Advanced Modelling*, G. Limbert, Editor. 2019, Springer International Publishing: Cham. p. 1-18.
2. Byrd, A.L., Y. Belkaid, and J.A. Segre, *The human skin microbiome*. *Nat Rev Microbiol*, 2018. **16**(3): p. 143-155.
3. Clark, G.W., S.M. Pope, and K.A. Jaboori, *Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis*. *Am Fam Physician*, 2015. **91**(3): p. 185-90.
4. Kim, H.S., *Microbiota in Rosacea*. *Am J Clin Dermatol*, 2020. **21**(Suppl 1): p. 25-35.
5. Zeeuwen, P. and E.A. Grice, *Skin microbiome and antimicrobial peptides*. *Exp Dermatol*, 2021. **30**(10): p. 1362-1365.
6. Xu, H. and H. Li, *Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment*. *Am J Clin Dermatol*, 2019. **20**(3): p. 335-344.
7. Williams, H.C., R.P. Dellavalle, and S. Garner, *Acne vulgaris*. *Lancet*, 2012. **379**(9813): p. 361-72.
8. Weidinger, S., et al., *Atopic dermatitis*. *Nat Rev Dis Primers*, 2018. **4**(1): p. 1.
9. Schommer, N.N. and R.L. Gallo, *Structure and function of the human skin microbiome*. *Trends Microbiol*, 2013. **21**(12): p. 660-8.
10. Requena, C. and B. Llobart, *Oral Contraceptives in Dermatology*. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2020. **111**(5): p. 351-356.
11. Lee, H.J. and M. Kim, *Skin Barrier Function and the Microbiome*. *Int J Mol Sci*, 2022. **23**(21).
12. Kanwar, I.L., et al., *Models for acne: A comprehensive study*. *Drug Discov Ther*, 2018. **12**(6): p. 329-340.
13. Henry, D., et al., *Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy*. *CMAJ*, 2016. **188**(10): p. 723-730.
14. Helen K. Graham, A.E., Matiss Ozols, Kieran T. Mellody & Michael J. Sherratt, *Skin Biophysics*
Human Skin: Composition, Structure and Visualisation Methods.
15. Grice, E.A. and J.A. Segre, *The skin microbiome*. *Nat Rev Microbiol*, 2011. **9**(4): p. 244-53.

16. Fox, L., et al., *Treatment Modalities for Acne*. *Molecules*, 2016. **21**(8).
17. Forton, F.M.N., *The Pathogenic Role of Demodex Mites in Rosacea: A Potential Therapeutic Target Already in Erythematotelangiectatic Rosacea?* *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2020. **10**(6): p. 1229-1253.
18. Edslev, S.M., T. Agner, and P.S. Andersen, *Skin Microbiome in Atopic Dermatitis*. *Acta Derm Venereol*, 2020. **100**(12): p. adv00164.
19. Dreno, B., et al., *Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018. **32 Suppl 2**: p. 5-14.
20. David Boothe, W., J.A. Tarbox, and M.B. Tarbox, *Atopic Dermatitis: Pathophysiology*. *Adv Exp Med Biol*, 2017. **1027**: p. 21-37.
21. Danby, F.W., *Acne: Diet and acnegenesis*. *Indian Dermatol Online J*, 2011. **2**(1): p. 2-5.
22. Cogen, A.L., V. Nizet, and R.L. Gallo, *Skin microbiota: a source of disease or defence?* *Br J Dermatol*, 2008. **158**(3): p. 442-55.
23. Baldwin, H.E., et al., *The Role of Cutaneous Microbiota Harmony in Maintaining a Functional Skin Barrier*. *J Drugs Dermatol*, 2017. **16**(1): p. 12-18.
24. Ahmad-Mansour, N., et al., *Staphylococcus aureus Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments*. *Toxins (Basel)*, 2021. **13**(10).
25. *What is new in the pathophysiology of acne, an overview*.
26. Liu, H., et al., *Topical azelaic acid, salicylic acid, nicotinamide, sulphur, zinc and fruit acid (alpha-hydroxy acid) for acne*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. **5**(5): p. CD011368.
27. Draelos, Z.D., *Cosmetics and Cleansers in Acne*, in *Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea*, C.C. Zouboulis, A.D. Katsambas, and A.M. Kligman, Editors. 2014, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 503-509.
28. W.D. James, T. G. B., D.M. Elston Andrews' *Diseases of the Skin - Clinical Dermatology*, ELSEVIER.
29. Νικολαΐδου, Η. (2006). *Εισαγωγή στην Δερματολογία*, Εκδόσεις ΠΑΠΑΖΗΣΗ.
30. Ευθύμιος Τσιρίβας, Α. Β., Σπυρίδων Παπαγεωργίου (2016). *Εφαρμοσμένη Κοσμητολογία - Δερμοκαλλυντικά*, Επιστημονικές Εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.
31. Anastasia Pafili, Thomas Meikopoulos, Eleni Kontogiannidou, Spyros Papageorgiou, Efterpi Demiri, Despoina Meimari, Dimitrios G. Fatouros, Helen Gika, Georgios

- Theodoridis. Development and validation of LC-MS/MS method for the determination of UV-filters across human skin in vitro.
Journal of Chromatography B Volume 1167, 15 March 2021, 122561
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.122561>
32. Eleni Kalogria, Athanasia Varvaresou, Spyridon Papageorgiou, Evaggelia Protopapa, Ioannis Tsaknis, Alexios Matikas, Irene Panderi. Pre-Column Derivatization HPLC Procedure for the Quantitation of Aluminium Chlorohydrate in Antiperspirant Creams Using Quercetin as Chromogenic Reagent. *Chromatographia (2014) 77:1275–128* <https://doi.org/10.1007/s10337-014-2722-9>
33. S. Papageorgiou, A. Varvaresou, I. Panderi, M. Giannakou, C. Spiliopoulou, S. Athanaselis. Development and validation of a reversed-phase high-performance liquid chromatographic method for the quantitation and stability of α -lipoic acid in cosmetic creams. *International Journal of Cosmetic Sciences (2020), 42, 221–228*.
<https://doi.org/10.1111/ics.12603>
34. G Giannakopoulou , P Pavlou , S Papageorgiou , A Siamidi , M Vlachou , A Varvaresou Echinacea and Propolis phytoconstituents: Development of a novel skin care formulation with in vitro Sun Protection Factor (SPF) boosting properties.
Planta Med 2022; 88(15): 1560 <https://doi.org/10.1055/s-0042-1759311>
35. Athanasia Varvaresou PhD, Kriton Iakovou PhD, Fotini Mellou MS, PhD, Dimetrios Myrogiannis MD, PhD, Spyros Papageorgiou MS. Targeted therapy in oncology patients and skin: Pharmaceutical and dermocosmetic management.
Journal of Cosmetic Dermatology. 2020 ;19:782–788.
<https://doi.org/10.1111/jocd.13211>
36. <https://www.givaudan.com/fragrance-beauty/active-beauty/products/primalhyal-300>
37. <https://www.ulprospector.com/en/eu/PersonalCare/Detail/33934/1592687/PREBIO-ME>
38. <https://www.bicosome.com/bicomide/>
39. <https://www.contipro.com/images/ProductLists/ZINNERINE.pdf>
40. <https://www.lucasmeyercosmetics.com/en/our-showroom/dendriclear>
41. <http://biospectrum.com/shop/page.html?id=111>

42. <https://www.ulprospector.com/en/la/PersonalCare/Detail/2163/1728206/dermosoft-decalact-MB>
43. <https://sytheonltd.com/sytenol-a/>
44. <https://www.givaudan.com/fragrance-beauty/active-beauty/products/unimoist-u-125-g>
45. <https://www.ulprospector.com/en/na/PersonalCare/Detail/829/213873/Unimoist-U-125-G>
46. <https://www.weareprovital.com/en/careactives/trikenol-plus>
47. <https://www.givaudan.com/fragrance-beauty/active-beauty/products/unisooth-pn-47neo>
48. <https://www.givaudan.com/fragrance-beauty/active-beauty/products/unisooth-st-32>
49. <https://products.basf.com/global/en/em/beta-hydroxyde-acsd.html>
50. https://www.variati.it/wp-content/uploads/2018/03/Vari_Stn_EC_150901.pdf
51. <https://infinity-ingredients.co.uk/assets/uploads/Lucas-Meyer-Cosmetics-Product-Portfolio-2017.pdf>