



**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

**«Φορείς δραστικών ουσιών: Πώς επηρεάζουν τη δράση και την
απορρόφησή τους από το δέρμα»**

Στεφανίδα Κυριακή

A.M. 212207

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

Επιβλέπουσα: Δρ. Παναγούλα Παύλου, MSc, PhD, Ακαδημαϊκή Υπότροφος του Τμήματος
Βιοϊατρικών Επιστημών

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

**Carriers of active substances: How they affect the action and
absorption through the skin**

By

Stefanidi Kyriaki

Registration Number 212207

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. Paulou Panagoula, MSc, PhD, Academic Scholar of the Department of
Biomedical Sciences

Athens, 2023

Φορείς δραστικών ουσιών: Πώς επηρεάζουν τη δράση και την απορρόφησή τους από το δέρμα

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

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

A/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	ΠΑΥΛΟΥ ΠΑΝΑΓΟΥΛΑ	Ακαδημαϊκή Υπότροφος του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών/ Φαρμακοποιός, MSc, Phd	
2	ΒΑΡΒΑΡΕΣΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ	Καθηγήτρια του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών/ Φαρμακοποιός, MSc, Phd	
3	ΠΑΤΙΤΣΑ ΜΑΡΙΑ	Ακαδημαϊκή Υπότροφος του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών/ Χημικός, Phd	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Κυριακή Στεφανίδη του Αλεξάνδρου, με αριθμό μητρώου 212207 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων» του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επαγγελματιών Υγείας & 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

Κυριακή Στεφανίδη – Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

*** Ονοματεπώνυμο /Ιδιότητα**

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ABSTRACT	2
Ευχαριστίες	3
Βιβλιογραφικό CV	4
Κατάλογος Εικόνων	5
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1.1 ΤΟ ΔΕΡΜΑ ΚΑΙ ΟΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΟΥ.....	10
1.2 ΔΙΑΔΡΟΜΕΣ ΔΙΕΙΣΔΥΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΕΡΑΤΙΝΗ ΣΤΙΒΑΔΑ.....	11
1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ.....	13
1.4 ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΙΣΧΥΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ	15
2. ΧΗΜΙΚΟΙ ΕΝΙΣΧΥΤΕΣ (CHEMICAL PENETRATION ENHANCERS- CPEs)	30
2.1 ΝΕΡΟ.....	32
2.2 ΑΛΚΟΟΛΕΣ	33
2.3 ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ	35
2.4 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ.....	36
2.5 ΤΕΡΠΕΝΙΑ & ΤΕΡΠΕΝΟΕΙΔΗ.....	38
2.6 ΟΥΡΙΑ	39
2.7 LAUROCAPRAM.....	40
3. ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ (NANOTECHNOLOGY)	42
3.1 ΟΡΙΣΜΟΣ.....	42
3.2 ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ.....	43
3.3 ΝΑΝΟΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ (NANOTOXICOLOGY).....	46
3.4 ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΝΩΣΗ	48
3.5 ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ	50
3.6 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ / ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	52
3.7 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΝΑΝΟΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ.....	54
4. ΛΙΠΙΔΙΚΑ ΝΑΝΟΣΥΣΤΗΜΑΤΑ (LIPID-BASED NANOSYSTEMS)	57
4.1 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΚΥΣΤΙΔΙΩΝ (VESICULAR SYSTEMS).....	58
4.1.1 ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΑ (LIPOSOMES).....	58
4.1.2 ΤΡΑΝΣΦΕΡΟΣΩΜΑΤΑ (TRANSFERSOMES)	63
4.1.3 ΑΙΘΟΣΩΜΑΤΑ (ETHOSOMES)	65
4.1.4 ΝΙΟΣΩΜΑΤΑ (NIOSOMES).....	67
4.1.5 ΚΥΒΟΣΩΜΑΤΑ (CUBOSOMES)	71
4.1.6 ΦΥΤΟΣΩΜΑΤΑ (PHYTOSOMES)	73
4.1.7 ΓΛΥΚΕΡΟΣΩΜΑΤΑ (GLYCEROSOMES).....	74
4.1.8 ΥΑΛΟΥΡΟΣΩΜΑΤΑ (HYALUROSOMES).....	76
4.2 ΜΗ ΚΥΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ (NON-VESICULAR SYSTEMS).....	77

4.2.1	ΝΑΝΟΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΑ (NANOEMULSIONS).....	77
4.2.2	ΣΤΕΡΕΑ ΛΙΠΙΔΙΚΑ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ (SOLID LIPID NANOPARTICLES/ SLN).....	81
4.2.3	ΛΙΠΙΔΙΚΟΙ ΝΑΝΟΦΟΡΕΙΣ (NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS/ NLC)	85
5.	ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΑ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ (POLYMERIC NANOPARTICLES).....	88
5.1	ΝΑΝΟΚΑΨΟΥΛΕΣ (NANOCAPSULES).....	89
5.2	ΝΑΝΟΣΦΑΙΡΙΔΙΑ (NANOSPHERES).....	91
6.	ΔΕΝΔΡΙΜΕΡΗ (DENDRIMERS)	93
7.	ΑΝΟΡΓΑΝΑ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ (NON-ORGANIC NANOPARTICLES)	96
7.1	ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΒΑΣΙΣΜΕΝΑ ΣΕ ΜΕΤΑΛΛΑ (METAL-BASED NANOPARTICLES).....	96
7.1.1	ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΧΡΥΣΟΥ (GOLD NANOPARTICLES/ AuNPs)	97
7.1.2	ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΑΡΓΥΡΟΥ (SILVER NANOPARTICLES/ AgNPs)	99
7.2	ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΒΑΣΙΣΜΕΝΑ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΑΚΑ (CARBON-BASED NANOPARTICLES) 102	
7.2.1	ΝΑΝΟΣΩΛΗΝΕΣ (NANOTUBES/ CNTs).....	103
7.2.2	ΦΟΥΛΕΡΕΝΙΑ (FULLERENES)	105
8.	ΝΑΝΟΚΡΥΣΤΑΛΛΟΙ (NANOCRYSTALS)	108
9.	ΦΥΣΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ	111
9.1	ΙΟΝΤΟΦΟΡΗΣΗ (IONTOPHORESIS).....	111
9.2	ΗΛΕΚΤΡΟΠΟΡΩΣΗ (ELECTROPORATION).....	114
9.3	ΦΩΝΟΦΟΡΕΣΗ (SONOPHORESIS).....	115
9.4	ΜΙΚΡΟΒΕΛΟΝΕΣ (MICRONEEDLES).....	116
10.	ΕΠΙΛΟΓΟΣ	120
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	122

All rights reserved

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Φορείς δραστικών ουσιών: Πως επηρεάζουν τη δράση και την απορρόφησή τους από το δέρμα

Στεφανίδα Κυριακή

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, 2023

Αυτή η διπλωματική εργασία εμβαθύνει στην περίπλοκη σφαίρα των φορέων για τις δραστικές ουσίες, διερευνώντας την επίδρασή τους για την απορρόφηση μέσω του δέρματος. Στο πλαίσιο του αυξημένου ενδιαφέροντος των καταναλωτών για την περιποίηση της επιδερμίδας και της ζήτησης για καινοτόμα, αποτελεσματικά καλλυντικά, τα σκευάσματα ενσωματώνουν ολοένα και περισσότερο ενισχυτικά για να ξεπεράσουν τον φραγμό του δέρματος. Το πρώτο εισαγωγικό κεφάλαιο θέτει το σκηνικό, φωτίζοντας το εξελισσόμενο τοπίο των προτιμήσεων περιποίησης της επιδερμίδας και την ενσωμάτωση τεχνολογιών αιχμής.

Η εξερεύνηση εκτυλίσσεται σε τρεις κύριες ενότητες. Η πρώτη ενότητα αναλύει τους χημικούς ενισχυτές, διευκρινίζοντας τον ρόλο τους στην ενίσχυση της παθητικής διείσδυσης. Ακολουθεί μια ολοκληρωμένη ανάλυση, δίνοντας έμφαση σε βασικούς ενισχυτές που χρησιμοποιούνται σε καλλυντικά προϊόντα, όπως νερό, αλκοόλες, επιφανειοδραστικές ουσίες, λιπαρά οξέα, τερπένια και τερπενοειδή, ουρία και laurocapram.

Η δεύτερη κύρια ενότητα διερευνά το αναπτυσσόμενο πεδίο της νανοτεχνολογίας, ξεκινώντας με έναν θεμελιώδη ορισμό. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των νανοσωματιδίων βρίσκονται στο επίκεντρο, υπογραμμίζοντας τον κεντρικό ρόλο τους στη διασύνδεση με βιολογικά συστήματα. Εξετάζονται η νανοτοξικολογία και οι κανονισμοί της ΕΕ για τα καλλυντικά, ακολουθούμενη από μια διερεύνηση του αντίκτυπου της νανοτεχνολογίας στη βιομηχανία καλλυντικών. Τα πλεονεκτήματα των νανοσωματιδίων στα καλλυντικά αναλύονται μεθοδικά, μαζί με μια ταξινόμηση που περιλαμβάνει νανοσυστήματα με βάση τα λιπίδια (π.χ. λιποσώματα, τρανσφεροσώματα), μη κυστικά συστήματα (νανογαλακτώματα, SLN, NLC), πολυμερικά νανοσωματίδια, δενδριμερή, μη οργανικά (με βάση μέταλλα και με βάση τον άνθρακα) και νανοκρύσταλλοι.

Η τελευταία ενότητα εμβαθύνει σε φυσικές μεθόδους ως στρατηγικές για την ενίσχυση της διείσδυσης των δραστικών ουσιών. Οι υπο-ενότητες αποκαλύπτουν τους μηχανισμούς της ιοντοφόρησης, της ηλεκτροπόρωσης, της φωνοφόρησης και των μικροβελόνων. Κάθε τεχνική ελέγχεται για τις δυνατότητές της στην υπέρβαση των φυσικών φραγμών του δέρματος.

Λέξεις κλειδιά: φορείς δραστικών ουσιών, χημικοί ενισχυτές διείσδυσης, νερό, αλκοόλες, επιφανειοδραστικές ουσίες, λιπαρά οξέα, τερπένια, ουρία, laurocapram, νανοτεχνολογία, λιποσώματα, τρανσφεροσώματα, αιθοσώματα, νιοσώματα, κυβοσώματα, φυτοσώματα, γλυκεροσώματα, υαλουροσώματα, νανογαλακτώμα, στερεά λιπιδικά νανοσωματίδια, λιπιδικοί νανοφορείς, νανοκάψουλες, νανοσφαιρίδια, δενδριμερή, νανοσωματίδια χρυσού, νανοσωματίδια αργύρου, νανοσωλήνες, φουλερένια, νανοκρύσταλλοι, ιοντοφόρηση, ηλεκτροπόρωση, φωνοφόρηση, μικροβελόνες

ABSTRACT

Carriers of active substances: How they affect the action and absorption through the skin

Stefanidi Kyriaki

Department of Biomedical Sciences
University of West Attica, 2023

This master's thesis explores the world of substances that carry active ingredients and looks into how they affect the way substances act and are absorbed by the skin. In the context of people being more interested in taking care of their skin and wanting effective cosmetics, companies are increasingly using special ingredients to overcome the challenges posed by the skin. The introduction sets the scene by talking about how people's preferences for skincare are changing and how modern technologies are being integrated.

The thesis is divided into three main parts. The first part talks about chemical enhancers, explaining how they help substances pass through the skin. It takes a close look at various cosmetic enhancers like water, alcohols, surfactants, fatty acids, terpenes & terpenoids, urea, and laurocapram.

The second part dives into the world of nanotechnology, starting with a basic definition. It discusses the physicochemical properties of nanoparticles and emphasizes their crucial role in interacting with the body. The thesis also looks at nanotoxicology and regulations related to cosmetics, exploring how nanotechnology is changing the cosmetic industry. It breaks down the benefits of using nanoparticles in cosmetics and categorizes them into different types like lipid-based systems (such as liposomes, transfersomes), non-vesicular systems (nanoemulsions, SLN, NLC), polymeric NPs, dendrimers, and non-organic NPs (metal-based, carbon-based), and nanocrystals.

The final part examines physical methods to improve the penetration of active substances. It explains the processes of iontophoresis, electroporation, sonophoresis, and microneedles, looking at how each method could potentially overcome the skin's natural barriers.

Keywords: active ingredients carriers, chemical penetration enhancers, water, alcohols, surfactants, fatty acids, terpenes, urea, laurocapram, nanotechnology, liposomes, transfersomes, ethosomes, niosomes, cubosomes, phytosomes, glycerosomes, hyalurosomes, nanoemulsion, solid lipid nanoparticles, nanostructured lipid carriers, nanocapsules, nanospheres, dendrimers, gold nanoparticles, silver nanoparticles, nanotubes, fullerenes, nanocrystals, iontophoresis, electroporation, phonophoresis, microneedles

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά για την πολύτιμη καθοδήγηση σε όλη τη διαδικασία ολοκλήρωσης της διπλωματικής μου εργασίας, την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κυρία Παύλου Παναγούλα. Η τεχνογνωσία και η καθοδήγηση της συνέβαλαν καθοριστικά στη διαμόρφωση της έρευνάς μου.

Επιπλέον, είμαι βαθιά ευγνώμων στην εταιρία Σαράντης, όπου εργάζομαι, για το ήθος που επέδειξε. Η οικονομική υποστήριξη της εταιρίας, μου έδωσε τη δυνατότητα να συνεχίσω και να ολοκληρώσω το μεταπτυχιακό μου. Η δέσμευση της εταιρίας να επενδύσει στην εκπαίδευση των εργαζομένων της, υπήρξε σημαντικός παράγοντας στο ακαδημαϊκό μου ταξίδι και εκτιμώ πραγματικά αυτή την ευκαιρία. Οι γνώσεις που αποκόμισα από αυτό το μεταπτυχιακό είμαι βέβαιη πως θα συνεισφέρουν στην περαιτέρω στην προσωπική μου βελτίωση.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τις διευθύντριες μου, Ελένη Μπάγια και Γιώτα Δραγάνη. Τις ευχαριστώ για την αμέριστη υποστήριξη και ενθάρρυνση τους. Η πίστη τους στις ικανότητές μου έπαιξαν ρόλο στην ακαδημαϊκή μου αυτή επιτυχία και είμαι ευγνώμων για τη θετική τους επιρροή. Η παρότρυνση της Ελένης ήταν καθοριστική στην απόφασή μου για αυτό το βήμα και την ευχαριστώ θερμά. Η Γιώτα έδειξε απίστευτη κατανόηση και είμαι βέβαιη πως χωρίς εκείνη, όλα θα ήταν πιο δύσκολα.

Τέλος, θα ήταν μεγάλη παράλειψη να μην αναφέρω την φίλη μου, Ελένη Λάμπρου, που μου έδωσε πολύτιμες συμβουλές για τη συγγραφή αυτής της εργασίας, καθώς και ψυχολογική υποστήριξη τις δύσκολες στιγμές.

Βιβλιογραφικό CV

Στεφανίδα Κυριακή

Μεταπτυχιακός Τίτλος Σπουδών

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

Τίτλος:	Φορείς δραστικών ουσιών: Πώς επηρεάζουν τη δράση και την απορρόφησή τους από το δέρμα
Επιστημονικό Πεδίο:	Κοσμητολογία
Βιογραφικά Στοιχεία:	Ιδιωτική υπάλληλος στον τομέα της Έρευνας & Ανάπτυξης καλλυντικών προϊόντων στην εταιρία Σαράντης
Προσωπικά Στοιχεία:	airbagst@gmail.com
Εκπαίδευση:	Απόφοιτη του Τμήματος Αισθητικής και Κοσμητολογίας του πρώην ΤΕΙ Αθήνας (2013)

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 Φεβρουάριο, 2024.

ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΟΣ: Παναγούλα Παύλου

Κατάλογος Εικόνων

Οι εικόνες της εργασίας τροποποιήθηκαν στα ελληνικά από τις παρακάτω πηγές:

Εικόνα 1.1: Alkilani A.Z., Nasereddin J., Hamed R., Nimrawi S., Hussein G., Abo-Zour H., Donnelly R.F. (2022). Beneath the Skin: A Review of Current Trends and Future Prospects of Transdermal Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics*, 14(6): 1152.

Εικόνα 1.2: Pereira R., Silva S.G., Pinheiro M., Reis S., do Vale M.L. (2021). Current Status of Amino Acid-Based Permeation Enhancers in Transdermal Drug Delivery. *Membranes*, 11(5): 343.

Εικόνα 2.1: Liston L.S., Rivas P.L., Sakdiset P., Lee See G., Arce F.Jr. (2022). Chemical Permeation Enhancers for Topically-Applied Vitamin C and Its Derivatives: A Systematic Review. *Cosmetics*, 9(4), 85.

Εικόνα 2.2: Lane M.E. (2013). Skin penetration enhancers. *International Journal of Pharmaceutics*, 447(1-2): 12-21.

Εικόνα 2.3: Couteau C., Coiffard L.J.M. (2020). Soap and syndets differences and analogies, sources of great confusion. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(21): 11432-11439.

Εικόνα 2.4: National Center for Biotechnology Information. Chemical structure of oleic acid. PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oleic-Acid>

Εικόνα 2.5: Fan M., Yuan S., Li L., Zheng J., Zhao D., Wang C., Wang H., Liu X., Liu J. (2023). Application of Terpenoid Compounds in Food and Pharmaceutical Products. *Fermentation*, 9(2): 119.

Εικόνα 2.6: National Center for Biotechnology Information. Chemical structure of urea. PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Urea>

Εικόνα 2.7: National Center for Biotechnology Information. Chemical structure of laurocapram. PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Laurocapram>

Εικόνα 3.1: Yagublu V., Karimova A., Hajibabazadeh J., Reissfelder C., Muradov M., Bellucci S., Allahverdiyev A. (2022). Overview of Physicochemical Properties of Nanoparticles as Drug Carriers for Targeted Cancer Therapy. *Journal of Functional Biomaterials*, 13(4), 196.

Εικόνα 3.2: Khanna P., Ong C., Bay B.H., Baeg G.H. (2015). Nanotoxicity: An Interplay of Oxidative Stress, Inflammation and Cell Death. *Nanomaterials*, 5(3): 1163-1180.

Εικόνα 3.3: Santos A.C., Morais F., Simoes A., Pereira I., Sequeira J.A.D., Pereira-Silva M., Veiga F., Ribeiro A. (2019). Nanotechnology for the development of new cosmetic formulations. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 16(4): 313-330.

Εικόνα 3.4: Gupta V., Mohapatra S., Mishra H., Farooq U., Kumar K., Ansari M.J., Aldawsari M.F., Alalaiwe A.S., Mirza M.A., Iqbal Z. (2022). Nanotechnology in Cosmetics and Cosmeceuticals- A Review of Latest Advancements. *Gels*, 8(3), 173.

Εικόνα 3.5: Singh V., Yadav P., Mishra V. (2020). Recent Advances on Classification, Properties, Synthesis, and Characterization of Nanomaterials. *Green Synthesis of Nanomaterials for Bioenergy Applications*, 83-97.

Εικόνα 3.6: Vaishampayan P., Rane M.M. (2022). Herbal nanocosmeceuticals: A review on cosmeceutical innovation. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 21, 11, 5464-5483.

Εικόνα 4.1: Khan M.S., Mohapatra S., Gupta V., Ali A., Naseef P.P., Kurunian M.S., Alshadidi A.A.F., Alam M.S., Mirza M.A., Iqbal Z. (2023). Potential of Lipid-Based Nanocarriers against Two Major Barriers to Drug Delivery—Skin and Blood–Brain Barrier. *Membranes*, 13(3): 343.

Εικόνα 4.2: Nsairat H., Khater D., Sayed U., Odeh F., Al Bawab A., Alshaer W. (2022). Liposomes: structure, composition, types, and clinical applications. *Heliyon*, 8(5): e09394.

Εικόνα 4.3: Aguilar-Perez K.M., Aviles-Castrillo J.I., Medina D.I., Parra-Saldivar R., Iqbal H.M.N. (2020). Insight Into Nanoliposomes as Smart Nanocarriers for Greening the Twenty-First Century Biomedical Settings. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8: 579536.

Εικόνα 4.4: Akram M.W., Jamshaid H., Rehman F.U., Zaeem M., Khan J.Z., Zeb A. (2021). Transfersomes: a Revolutionary Nanosystem for Efficient Transdermal Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech*, 23(7).

Εικόνα 4.5: Abdulbaqi I.M., Darwis Y., Khan N.A.K., Assi R.A., Khan A.A. (2016). Ethosomal nanocarriers: the impact of constituents and formulation techniques on ethosomal properties, in vivo studies, and clinical trials. *International Journal of Nanomedicine*, 11: 2279-2304.

Εικόνα 4.6: Akram M.W., Jamshaid H., Rehman F.U., Zaeem M., Khan J.Z., Zeb A. (2021). Transfersomes: a Revolutionary Nanosystem for Efficient Transdermal Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech*, 23(7).

Εικόνα 4.7: Seleci D.A., Seleci M., Walter J.G., Stahl F., Scheper T. (2016). Niosomes as Nanoparticulate Drug Carriers: Fundamentals and Recent Applications. *Journal of Nanomaterials*, 2016: 7372306.

Εικόνα 4.8: Masjedi M., Montahaei T. (2021). An illustrated review on nonionic surfactant vesicles (niosomes) as an approach in modern drug delivery: Fabrication, characterization, pharmaceutical, and cosmetic applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 61, 102234.

Εικόνα 4.9: Karami Z., Hamidi M. (2016). Cubosomes: remarkable drug delivery potential. *Drug Discovery Today*, 21(5): 789-801.

Εικόνα 4.10: Shetty S., Shetty S. (2023). Cubosome-based cosmeceuticals: A breakthrough in skincare. *Drug Discovery Today*, 28(7), 103623.

Εικόνα 4.11: Purkayastha J., Ghosh J. (2018). Phytosomes: The Novel Drug Delivery System for Phytomedicine. *New Age Herbals*, 455-464.

Εικόνα 4.12: Jha A., Kumar M., Bharti K., Mishra B. (2022). Glycerosomes: a new tool for effective drug delivery. *Systems of Nanovesicular Drug Delivery*, 17, 277-291.

Εικόνα 4.13: Wilson R.J., Li Y., Yang G., Zhao C.X. (2022). Nanoemulsions for drug delivery. *Particuology*, 64: 85-97.

Εικόνα 4.14: Gupta A., Eral H.B., Hatton T.A., Doyle P.S. (2016). Nanoemulsions: formation, properties and applications. *Soft Matter*, 12(11): 2826-2841.

Εικόνα 4.15: Borges A., de Freitas V., Mateus N., Fernandes I., Oliveira J. (2020). Solid Lipid Nanoparticles as Carriers of Natural Phenolic Compounds. *Antioxidants*, 9(10): 998.

Εικόνα 4.16: Borges A., de Freitas V., Mateus N., Fernandes I., Oliveira J. (2020). Solid Lipid Nanoparticles as Carriers of Natural Phenolic Compounds. *Antioxidants*, 9(10): 998.

Εικόνα 4.17: Borges A., de Freitas V., Mateus N., Fernandes I., Oliveira J. (2020). Solid Lipid Nanoparticles as Carriers of Natural Phenolic Compounds. *Antioxidants*, 9(10): 998.

Εικόνα 5.1: Baldim I., Oloveira W.P., Kadian V., Rao R. (2020). Natural Ergot Alkaloids in Ocular Pharmacotherapy: Known Molecules for Novel Nanoparticle-Based Delivery Systems. *Biomolecules*, 10(7): 980.

Εικόνα 6.1: Santos A., Veiga F., Figueiras A. (2020). Dendrimers as Pharmaceutical Excipients: Synthesis, Properties, Toxicity and Biomedical Applications. *Materials*, 13(1): 65.

Εικόνα 7.1: Singpanna K. Pornpitchanarong C., Patrojanasophon P., Rojanarata T., Ngawhirunpat T., Li S.K., Opanasopit P. (2023). Gold nanoparticles and their applications in transdermal drug delivery: A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 90, 105174.

Εικόνα 7.2: Madani S.Y., Mandel A., Seifalian A.M. (2013). A concise review of carbon nanotube's toxicology. *Nano Reviews*, 4(1).

Εικόνα 7.3: Cardoza C., Nagtode V., Pratap A., Mali S.N. (2022). Emerging applications of nanotechnology in cosmeceutical health science: Latest updates. *Health Sciences Review*, 4: 100051.

Εικόνα 9.1: Bakshi P., Vora D., Hemmady K., Banga A.K. (2020). Iontophoretic skin delivery systems: Success and failures. *International Journal of Pharmaceutics*, 586: 119584.

Εικόνα 9.2: Ahad A., Raish M., Jordan Y.A.B., Al-Mohizea A.M., Al-Jenoobi F.I. (2021). Delivery of Insulin via Skin Route for the Management of Diabetes Mellitus: Approaches for Breaching the Obstacles. *Pharmaceutics*, 13(1):100.

Εικόνα 9.3: Wang F.Y., Chen Y., Huang Y.Y., Cheng C.M. (2021). Transdermal drug delivery systems for fighting common viral infectious diseases. *Drug Delivery and Translational Research*, 11(4): 1498-1508.



1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στις μέρες μας, μαζί με το αυξημένο ενδιαφέρον των καταναλωτών για μια υγιή εμφάνιση του δέρματος, παρουσιάζεται αυξημένη θέληση για γνώση των συστατικών που περιέχονται στα καλλυντικά που χρησιμοποιούν. Υπάρχει αυξημένη απαίτηση για αποτελεσματικά και ασφαλή καλλυντικά προϊόντα φιλικών προς το περιβάλλον (1). Οι καταναλωτές εστιάζουν τόσο σε πρωτοποριακές φόρμουλες που διαθέτουν προηγμένες τεχνολογίες μεταφοράς των δραστικών, ώστε να επιτυγχάνουν στο μέγιστο τα αποτελέσματα που υπόσχονται, όσο και σε χαρακτηριστικά των καλλυντικών, όπως “οργανικό”, “φυσικό”, “vegan” (2). Η νέα τάση έχει πυροδοτήσει την αναζήτηση τεχνολογιών για τη μείωση της κατανάλωσης νερού και ενέργειας με απώτερο σκοπό τη βιωσιμότητα (1).

Ως αποτέλεσμα, οι συνθέσεις που προωθούν τη διείσδυση των δραστικών συστατικών στο δέρμα αποτελούν αποτελεσματικά και ελκυστικά προϊόντα για τους καταναλωτές, καθοδηγώντας την ανάπτυξη νέων προϊόντων στη βιομηχανία καλλυντικών (3).

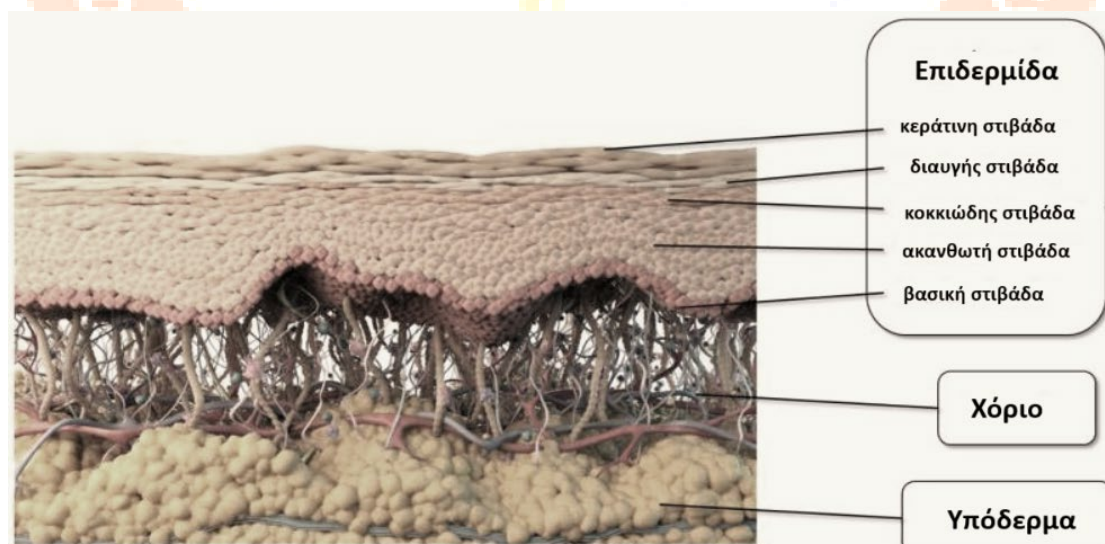
Τα καινοτόμα συστήματα μεταφοράς δραστικών συστατικών στα καλλυντικά παρουσιάζουν αρκετά πλεονεκτήματα, όπως η μεταφορά και η προστασία των ευαίσθητων δραστικών συστατικών, καθώς και η ελεγχόμενη και στοχευμένη απελευθέρωση αυτών (1).

Για την αποτελεσματική μεταφορά των δραστικών στα κύτταρα του δέρματος χρησιμοποιούνται μέθοδοι και τεχνικές, όπως χημικοί ενισχυτές. Οι χημικές αυτές ουσίες έχουν την ικανότητα να μεταφέρουν τα δραστικά συστατικά δια μέσου της κεράτινης στιβάδας ή να κάνουν αλλαγές στη δομή της κεράτινης στιβάδας, ώστε να πετύχουν την αύξηση της διαπερατότητας στις ουσίες που μεταφέρουν (4). Η χρήση εκδόχων, όπως οι ενισχυτές διείσδυσης (προπυλενογλυκόλη, ελαϊκό οξύ, επιφανειοδραστικά, νερό και άλλα) παίζει σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση των δραστικών συστατικών, όμως οι αυξημένες απαιτήσεις των καταναλωτών έχουν οδηγήσει στη χρήση πιο πολύπλοκων μέσων για τη διείσδυση των ουσιών (2).

Για την κατανόηση της δερματικής διαπερατότητας, χρειάζεται η ανασκόπηση της φυσιολογίας του δέρματος και των πιθανών διαδρομών διείσδυσης ουσιών μέσω της κεράτινης στιβάδας.

1.1 ΤΟ ΔΕΡΜΑ ΚΑΙ ΟΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΟΥ

Το δέρμα αποτελεί το μεγαλύτερο και πιο βαρύ όργανο του ανθρώπου. Η επιφάνεια που καλύπτει είναι περίπου 2m^2 και ζυγίζει το 15% του συνολικού βάρους του ανθρώπινου σώματος. Δια μέσου των διαφορετικών στιβάδων του και των εξαρτημάτων του, το δέρμα παίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία από εξωτερικούς παράγοντες (5). Αποτελείται από τρεις στιβάδες: την επιδερμίδα, το χόριο και το υπόδερμα. Η ανώτερη στιβάδα του δέρματος είναι η επιδερμίδα, μια λεπτή στιβάδα που συγκροτείται από 4 στρώματα: τη βασική στιβάδα (*stratum basale*), την ακανθωτή ή μαλιγιανή στιβάδα (*stratum spinosum*), την κοκκιώδη στιβάδα (*stratum granulosum*) και την κεράτινη στιβάδα (*stratum corneum*). Η τελευταία αυτή στιβάδα της επιδερμίδας, που έρχεται σε επαφή με το περιβάλλον, απαρτίζει τον πιο ζωτικό ρόλο στη λειτουργία φραγμού του δέρματος (6-8).



Εικόνα 1.1 – Αναπαράσταση των στιβάδων του δέρματος

Η κεράτινη στιβάδα είναι ένας πολυστιβαδικός ιστός που αποτελείται από πεπλατυσμένα, απύρρηνα κερατινοκύτταρα σχηματίζοντας πολλαπλές επίπεδες στρώσεις και είναι εμπλουτισμένος με κεραμίδια, χοληστερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα. Η ύπαρξη αυτών των υδρόφοβων λιπιδίων εντός της εξωκυτταρικής περιοχής της κεράτινης στιβάδας ελέγχει την απώλεια ύδατος προς το περιβάλλον (9). Άλλωστε, η διαδερμική απώλεια ύδατος (TEWL) είναι ένας δείκτης που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του δερματικού φραγμού (10).

Όλες οι επιδερμικές λειτουργίες, στην ουσία μπορούν να θεωρηθούν ως προστατευτικές (με εξαίρεση την παραγωγή της βιταμίνης D) και οι περισσότερες, πιο βασικές λειτουργίες εντοπίζονται στην κεράτινη στιβάδα. Οι λειτουργίες αυτές, δεν δρουν μεμονωμένες, αλλά συνδέονται βιοχημικά ή με κοινούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς (11).

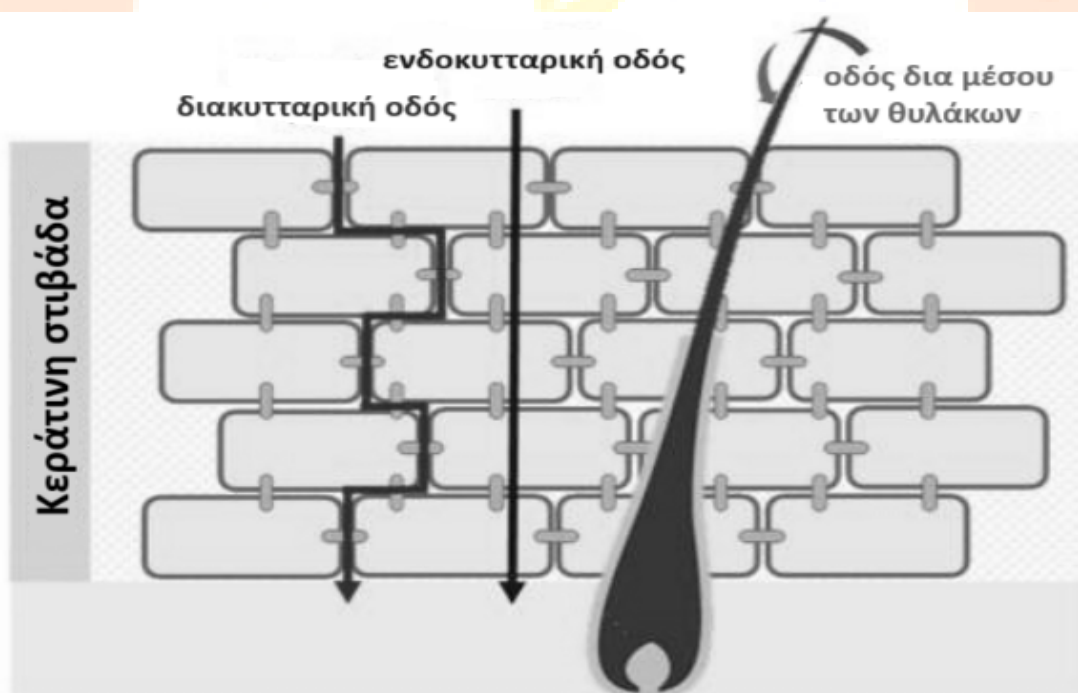
Τα κύρια κύτταρα της επιδερμίδας είναι τα κερατινοκύτταρα, τα οποία διατηρούν μια συμπαγή ένωση και δομή της κεράτινης στιβάδας που είναι κρίσιμο για τη λειτουργία του φραγμού. Στη λειτουργία αυτή βοηθά και η φιλαγκρίνη, μια πρωτεΐνη που πολυμερίζεται, συνδέεται με τις ίνες κερατίνης και ενισχύει το συνδετικό ιστό, βοηθώντας με αυτό τον τρόπο στο σχηματισμό ενός δυνατού φραγμού, κατά της έκθεσης σε διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ο ουσιώδης αυτός ρόλος της φιλαγκρίνης για την επιδερμίδα φαίνεται σε καταστάσεις όπως η ατοπική δερματίτιδα και η ιχθύαση, όπου η μετάλλαξη της φιλαγκρίνης στις παθήσεις αυτές, προκαλεί δυσλειτουργία στο φραγμό του δέρματος και προκαλεί χρόνια φλεγμονή και ευκαιριακές μολύνσεις (12).

1.2 ΔΙΑΔΡΟΜΕΣ ΔΙΕΙΣΔΥΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΕΡΑΤΙΝΗ ΣΤΙΒΑΔΑ

Υπάρχουν τρεις πιθανές οδοί επιδερμικής διείσδυσης για τα μόρια των ενεργών συστατικών. Αυτές περιλαμβάνουν ενδοκυτταρικές οδούς (intracellular), διακυτταρικές (intercellular) και οδούς δια μέσου των θυλάκων (transfollicular). Η ενδοκυτταρική οδός είναι μια πιθανή οδός διάχυσης ουσιών, όμως η κύρια οδός

προκύπτει μέσω των μεσοκυττάρων χώρων. Η διακυτταρική οδός αποτελεί την πιο ευνοϊκή πορεία διάχυσης για τα μικρά μόρια ουσιών λόγω παραγόντων όπως η ενυδατωμένη κερατίνη, το πρωτεϊνικό κυτταρικό περίβλημα, η ομοιοπολική μονοστιβάδα λιπιδίων και τα ελεύθερα μεσοκυττάρια λιπίδια. Οι περισσότερες ουσίες όμως, δεν διασχίζουν την κερατίνη στιβάδα μέσω αυτής της οδού, εξαιτίας των πολυάριθμων σταδίων κατανομής-διάχυσης δια μέσου των υδρόφιλων και λιπόφιλων περιοχών. Έτσι, οι εξαιρετικά λιπόφιλες ουσίες μπορούν να διεισδύσουν στις λιπόφιλες περιοχές, κατά συνέπεια δεν θα μπορούν να ακολουθήσουν την ενδοκυτταρική οδό, ενώ οι υδρόφιλες ουσίες μπορούν να διασχίσουν την κερατίνη στιβάδα μέσω των ελαττωμάτων στα λιπίδια που περιβάλλουν τα κερατινοκύτταρα (13).

Επειδή η συνολική επιφάνεια που καταλαμβάνουν τα εξαρτήματα του δέρματος (αδένες και θύλακοι τριχών), είναι περίπου 0,1%, η διαθυλακική οδός διείσδυσης στην κερατίνη στιβάδα δεν θεωρείται αξιοσημείωτη οδός. Εντούτοις, η μεταφορά ουσιών μέσω αυτής της πορείας, μπορεί να είναι επιτακτική για ουσίες υψηλού μοριακού βάρους (4).



Εικόνα 1.2 - Πιθανές οδοί διείσδυσης των ενεργών ουσιών μέσω της κερατίνης στιβάδας

Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες προσεγγίσεις, όπως η αλληλεπίδραση ουσίας-φορέα, τα κυστίδια και τα ανάλογά τους (λιπосώματα, αιθωσώματα, νιοσώματα και τρανσφεροσώματα), η τροποποίηση της κεράτινης στιβάδας (με τη χρήση χημικών ενισχυτών διείσδυσης, όπως νερό, αλκοόλη, τερπένια, laurocapram, σουλφοξείδια, επιφανειοδραστικά, φωσφολιπίδια και ουρία), η αφαίρεση της κεράτινης στιβάδας (τεχνικές όπως microneedle) και τεχνικές με ηλεκτρισμό (όπως τον υπέρηχο, την ιοντοφόρηση, την ηλεκτροδιάτρηση, τη μαγνητοφόρηση και το φωτομηχανικό κύμα) για να ενισχύουν τη μεταφορά ουσιών μέσω του δερματικού φραγμού (13, 14).

Πολλή έρευνα έχει εστιαστεί στη βελτιστοποίηση της διείσδυσης των δραστικών ουσιών στο δέρμα με το χειρισμό της διαλυτότητας της λιπιδικής περιοχής και την αλλαγή της διατεταγμένης δομής της κεράτινης στιβάδας (4).

1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ένας χρήσιμος τρόπος εξέτασης των παραγόντων που επηρεάζουν το ρυθμό διείσδυσης ενός φαρμάκου/ ουσίας μέσω της κεράτινης στιβάδας είναι μέσω μιας απλής εξίσωσης για τη ροή σταθερής κατάστασης. Η εξίσωση αυτή δίνεται ως εξής: $dm/dt = D C_0 K/h$, όπου το C_0 αντιπροσωπεύει τη σταθερή συγκέντρωση φαρμάκου δότη, το K είναι ο συντελεστής κατανομής μιας διαλυμένης ουσίας μεταξύ της μεμβράνης και του διαλύματος, το D είναι ο συντελεστής διάχυσης και το h είναι το πάχος της μεμβράνης. Αν σχεδιάσουμε την αθροιστική μάζα της ουσίας, m , που διέρχεται ανά μονάδα επιφάνειας από τη μεμβράνη, σε μεγάλο χρονικό διάστημα, το γράφημα προσεγγίζει τη γραμμικότητα και η κλίση του αποδίδει τη σταθερή ροή dm/dt (15, 16, 17).

Συμπεραίνουμε ότι η παθητική διάχυση των μορίων μέσω του δέρματος εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Οι μηχανισμοί απορρόφησης διέπονται από μια σειρά συντελεστών κατανομής και διάχυσης. Επιπλέον, το δέρμα μπορεί να έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά και πάχος ανάλογα με το σημείο του σώματος. Θα μπορούσε εύκολα

να φανταστεί κανείς ότι η διείσδυση είναι πιο αποτελεσματική εάν το μόριο βρίσκεται σε επαφή έχοντας υψηλή συγκέντρωση και για παρατεταμένη διάρκεια. Η μελέτη των επιδράσεων αυτών των διαφορετικών παραμέτρων καθιστά δυνατό τον καθορισμό των ιδανικών φυσικοχημικών παραμέτρων ενός διεισδυτικού παράγοντα (4, 13, 18):

- Μοριακό βάρος: όσο μικρότερο είναι το μοριακό βάρος του μορίου, τόσο περισσότερο διευκολύνεται η απορρόφησή του. Είναι γενικά αποδεκτό ότι δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μάζα των 500 Da.
- Ο υψηλός αλλά ισορροπημένος συντελεστής κατανομής K.
- Διαλυτότητα: Η διαλυτότητα στα μεσοκυττάρια λιπίδια της κεράτινης στιβάδας επηρεάζεται από το σημείο τήξης της ουσίας, το οποίο ιδανικά θα πρέπει να είναι κάτω από 200 °C. Επιπλέον, η διαλυτότητα στο νερό ορίζεται από την ικανότητα της ουσίας να σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου.
- Χημική συγγένεια: Η ουσία θα πρέπει να μπορεί να διαχέεται από το όχημα της στην κεράτινη στιβάδα - ένα εξαιρετικά υδρόφοβο περιβάλλον - και στη συνέχεια στη βιώσιμη επιδερμίδα που περιέχει 70% νερό. Επομένως, η ουσία πρέπει να παρουσιάζει υδρόφιλο/υδρόφοβο ισοζύγιο, το οποίο αντιστοιχεί σε συντελεστή κατανομής n-οκτανόλης/νερού (log P) μεταξύ 1 και 3.
- Ιοντισμός: Η διείσδυση εξαρτάται επίσης από τον βαθμό ιοντισμού του είδους. Λόγω του χαμηλού log P τους, τα ιοντικά μόρια έχουν γενικά χαμηλότερο συντελεστή διαπερατότητας από τα σχετικά μη ιονικά είδη. Είναι επομένως πιο επωφελές να χρησιμοποιηθεί η όξινη μορφή ή η ελεύθερη βάση. Ωστόσο, το φορτισμένο μόριο μπορεί να αυξήσει τη διαλυτότητά του σε υδρόφιλους ιστούς.
- Η ισχύς των δραστικών ουσιών, με ιδανική δόση ημερησίως <math>< 10\text{mg}</math>/ ημέρα.

Οι αποτελεσματικοί ενισχυτές διείσδυσης μπορούν να αυξήσουν τη διαδερμική παροχή της ουσίας α) αυξάνοντας τον συντελεστή διάχυσης της ουσίας στην κεράτινη στιβάδα, β) αυξάνοντας τη συγκέντρωση της ουσίας στο όχημα, γ) βελτιώνοντας τον καταμερισμό μεταξύ του σκευάσματος της ουσίας και της κεράτινης στιβάδας και δ) μειώνοντας το πάχος του δέρματος, το οποίο είναι λιγότερο εφικτό (15).

Τέλος, πρέπει να αναφέρουμε ότι υπάρχουν επιπλέον βιολογικοί και φυσικοχημικοί παράγοντες που επηρεάζουν την διείσδυση των ουσιών στο δέρμα. Η κατάσταση του δέρματος είναι ένας τέτοιος παράγοντας, καθώς αν το δέρμα νοσεί ή φέρει εκδορές είναι ευάλωτο στην διείσδυση ουσιών. Η ηλικία του δέρματος αποτελεί ακόμα έναν

παράγοντα, αφού το νεανικό δέρμα είναι πιο διαπερατό σε σχέση με το γερασμένο δέρμα. Το πάχος του δέρματος, η φύση της κεράτινης στιβάδας και η πυκνότητα των εξαρτημάτων ποικίλλουν αναλόγως με την θέση. Ένας ακόμα παράγοντας είναι η ενυδάτωση του δέρματος. Στην επαφή με το νερό η διαπερατότητα του δέρματος αυξάνεται σημαντικά, έτσι η χρήση υγροσκοπικών μέσων ενδείκνυται. Η θερμοκρασία είναι σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τη διείσδυση των μορίων. Ο συντελεστής διάχυσης μειώνεται καθώς πέφτει η θερμοκρασία (19, 20, 21).

1.4 ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΙΣΧΥΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Προκειμένου να διαπεραστεί ο φραγμός της κεράτινης στιβάδας του δέρματος, δεδομένου του μικρού αριθμού δραστικών ουσιών με συγκεκριμένες φυσικοχημικές ιδιότητες που αναφέρθηκαν παραπάνω, έχουν αναπτυχθεί ορισμένοι μέθοδοι συμπεριλαμβανομένων χημικών και φυσικών τεχνικών, οι οποίες δίνονται από το παρακάτω σχεδιάγραμμα (22):



Σχήμα 1.1

Οι χημικές/ παθητικές μέθοδοι περιλαμβάνουν τροποποίηση της διαπερατότητας της κεράτινης στιβάδας, επηρεάζοντας έτσι τον τρόπο αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη δραστική ουσία/ φάρμακο και τον φορέα και βελτιστοποιώντας τη σύνθεση. Οι

φυσικές/ ενεργές μέθοδοι, από την άλλη, εκμεταλλεύονται τη χρήση εξωτερικής ενέργειας ως κινητήριο μοχλό ή τη διαταραχή της κεράτινης στιβάδας του δέρματος με φυσικό τρόπο προκειμένου να ενισχύσουν τη μεταφορά ουσιών μέσω του δέρματος (23).

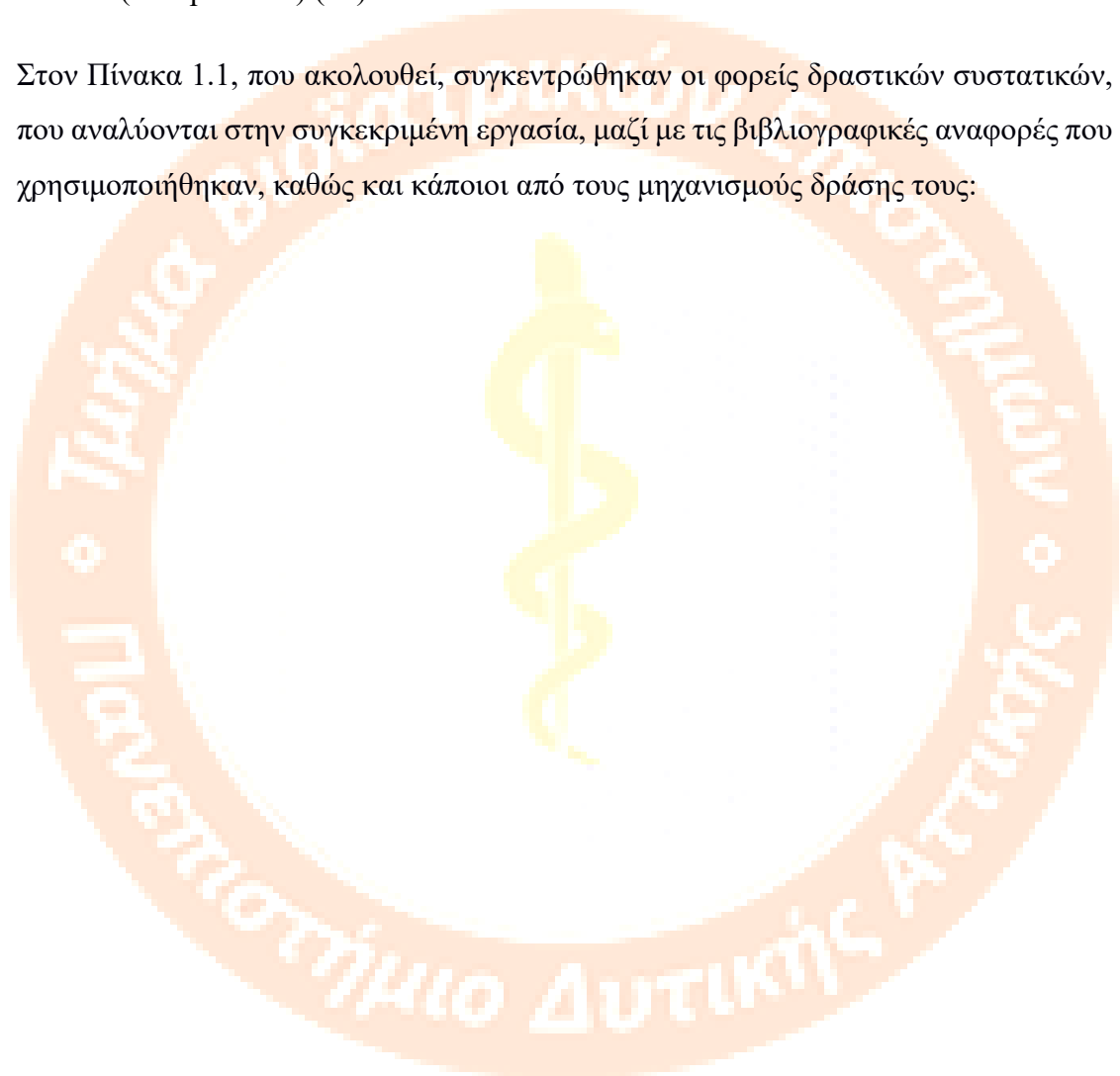
Έχουν περιγραφεί τρεις γενιές συστημάτων διαδερμικής χορήγησης φαρμάκων. Στην πρώτη γενιά έχουμε την παροχή του φαρμάκου στο δέρμα με βάση την ικανότητα παθητικής διάχυσης του φαρμάκου. Κύριος στόχος ήταν η χορήγηση μικρών, λιποφίλων, ισχυρών φαρμάκων. Τα διαδερμικά επιθέματα απέκτησαν μεγάλη δημοτικότητα, που μειώθηκε όμως, καθώς συνειδητοποιήσαν ότι μόνο τα μόρια του φαρμάκου που έχουν συγκεκριμένες φυσικοχημικές ιδιότητες μπορούν να συμπεριληφθούν στην ανάπτυξη τους. Η δεύτερη γενιά χαρακτηρίζεται από μη επεμβατικές τεχνικές, με χρήση χημικών ενισχυτών, συστήματα σωματιδίων (γαλακτώματα, νανοφορείς), ηλεκτρικά υποβοηθούμενες τεχνικές, όπως ιοντοφόρηση. Υπήρξαν πολλά πλεονεκτήματα σε αυτή τη γενιά, α) με τα γαλακτώματα όπου υπάρχει η δυνατότητα ενσωμάτωσης τόσο υδρόφιλων, όσο και υδρόφοβων ουσιών, β) με τα γαλακτώματα μεγέθους νανο- καθώς και με τους υπόλοιπους νανοφορείς που μπορούν να διαπεράσουν τις συμπαγείς δομές της κεράτινης στιβάδας και τέλος γ) με την ιοντοφόρηση. Εφαρμόζοντας ασθενές ηλεκτρικό ρεύμα, ωθείται η ιονισμένη ουσία κατά μήκος του δέρματος, έχοντας αποτελέσματα και σε μοριακά βάρη έως 1000Da. Τέλος, τα συστήματα της τρίτης γενιάς τείνουν πιο πολύ στις φυσικές μεθόδους, όπως φαίνεται και από το Σχήμα 1.1. Για τη βελτίωση της μεταφοράς των ουσιών δημιουργείται μικροσκοπική καταστροφή της επιδερμίδας, με τη χρήση μικροβελόνων (microneedle), ηλεκτροφόρησης (electroporation), θερμικής αφαίρεσης (thermal ablation). Οι νεότερες προσεγγίσεις στα συστήματα διαδερμικής χορήγησης είναι ένας συνδυασμός χημικών και φυσικών μεθόδων, οι οποίες μπορούν να θεωρηθούν ως τέταρτη γενιά (22, 23, 24).

Υπάρχουν τρεις διαφορετικές προσεγγίσεις για την βελτίωση της διείσδυσης των ουσιών στο δέρμα, τις οποίες θα δούμε αναλυτικότερα στα παρακάτω κεφάλαια.

- Η πρώτη βασίζεται σε μια απλή αύξηση της παθητικής διείσδυσης, κυρίως μέσω της χρήσης ενισχυτών διείσδυσης.

- Η δεύτερη προσέγγιση ανακύπτει μέσω της εφαρμογής νανοφορέων (νανοτεχνολογία) για την βελτίωση της διείσδυσης των μορίων στο δέρμα και δεν επηρεάζει μόνιμα τη λειτουργία του φραγμού.
- Η τρίτη προσέγγιση αφορά την καταστροφή της συνοχής της κεράτινης στιβάδας με **φυσικές τεχνικές**, όπως μικρο-βελόνες (microneedles), ηλεκτροπόρωση (electroporation), ιοντοφόρηση (iontophoresis), φωνοφόρηση (sonophoresis) (18).

Στον Πίνακα 1.1, που ακολουθεί, συγκεντρώθηκαν οι φορείς δραστικών συστατικών, που αναλύονται στην συγκεκριμένη εργασία, μαζί με τις βιβλιογραφικές αναφορές που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς και κάποιοι από τους μηχανισμούς δράσης τους:



**ΦΟΡΕΑΣ
ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ
ΟΥΣΙΩΝ**

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

**ΤΥΠΟΣ
ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ
ΟΥΣΙΩΝ**

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ
ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

*Χημικοί Ενισχυτές
(CPEs)*

- Μειώνουν προσωρινά την αντίσταση του δέρματος
- Αύξηση ρευστότητας λιπιδίων κεράτινης στιβάδας που οδηγεί σε μειωμένη αντίσταση στη διάχυση
- Απομάκρυνση μεσοκυττάρων λιπιδίων με αποτέλεσμα τη διαστολή ανάμεσα στα σφιχτά προσκολλημένα κερατινοκύτταρα
- Αύξηση της θερμοδυναμικής δραστηριότητας των ουσιών εντός των πορέων
- Απολέπιση των κυτταρικών μεμβρανών της κεράτινης στιβάδας, που προκαλεί τον διαχωρισμό των σφιχτά συνδεδεμένων κερατινοκυττάρων και την εξάλειψη της λειτουργίας του φραγμού

Υδρόφιλες &
λιπόφιλες

(1), (4), (13), (14), (19),
(22), (25), (26), (27),
(28), (29), (30), (31),
(32), (33), (34), (35),
(36), (37), (38), (39),
(40), (41), (42)

*Λιποσώματα
(Liposomes)*

- Η ομοιότητα της δομής τους με τις βιολογικές μεμβράνες ενισχύει την αλληλεπίδρασή τους με μοριακούς στόχους και τους επιτρέπει να διεισδύσουν αποτελεσματικά στον επιδερμικό φραγμό
- Η τροποποίηση της επιφάνειάς τους χρησιμοποιείται για την ενίσχυση της σταθερότητας υπό συνθήκες αποθήκευσης, τη βελτίωση της διείσδυσης των φωσφολιπιδικών διπλών στιβάδων και την προστασία των ενθυλακωμένων δραστικών ουσιών

Υδρόφιλες &
λιπόφιλες

(63), (66), (67), (73),
(74), (75), (76), (77),
(78), (79), (80), (81),
(82), (83), (84), (85)

	-Το μέγεθος θεωρείται κρίσιμος παράγοντας για την αντιδραστικότητα τους και τον έλεγχο της κινητικής απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας		
<i>Τρανσφεροσώματα (Transfersomes)</i>	- Ικανότητα να παραμορφώνονται και να συμπιέζονται μέσα από πόρους μικρότερους από τη διάμετρό τους, επιτρέποντάς τους να ξεπερνούν τους φυσικούς φραγμούς του δέρματος -Η παθητική διείσδυση μέσω της κεράτινης στιβάδας οδηγείται από την οσμωτική δύναμη, γνωστή ως δύναμη ενυδάτωσης. Η οσμωτική βαθμίδα που δημιουργείται από τη χαμηλότερη περιεκτικότητα σε νερό της κεράτινης στιβάδας σε σύγκριση με την περιεκτικότητα άλλων επιδερμικών στιβάδων, διευκολύνει τη διέλευση τους -Δρουν ως ενισχυτές διείσδυσης διαταράσσοντας τα εξαιρετικά οργανωμένα μεσοκυττάρια λιπίδια στην κεράτινη στιβάδα. Αυτή η διαταραχή διευκολύνει τη διείσδυση των μορίων της δραστικής ουσίας μέσα και κατά μήκος της κεράτινης στιβάδας	Υδρόφιλες & λιπόφιλες	(20), (55), (66), (73), (74), (83), (84), (86), (87), (88), (175), (176)
<i>Αιθοσώματα (Ethosomes)</i>	-Η αιθανόλη αλληλεπιδρά με μόρια λιπιδίων στην περιοχή της πολικής κεφαλής της κεράτινης στιβάδας. Αυτή η αλληλεπίδραση οδηγεί σε μείωση της θερμοκρασίας μετάπτωσης των λιπιδίων στην κεράτινη στιβάδα, η οποία αυξάνει τη ρευστότητα των λιπιδίων και μειώνει την πυκνότητα της λιπιδικής πολυστιβάδας στην κεράτινη στιβάδα -Τα αιθοσώματα παρουσιάζουν ελατότητα και σύντηξη με τα λιπίδια του δέρματος, επιτρέποντάς τους να ανοίγουν μονοπάτια για	Υδρόφιλες & λιπόφιλες	(77), (89), (90), (91), (92), (93), (177)

διείσδυση, που έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση της δραστικής ουσίας στα βαθιά στρώματα του δέρματος

-Η ευέλικτη φύση τους, τους επιτρέπει να διεισδύουν πιο εύκολα στα βαθύτερα στρώματα του δέρματος

*Νιωσώματα
(Niosomes)*

-Λειτουργίες μη ιονικών επιφανειοδραστικών όπως η διαλυτοποίηση, η διαβροχή και η ενίσχυση της διαπερατότητας, ενισχύουν τη βιοδιαθεσιμότητα ουσιών

Υδρόφιλες &
λιπόφιλες

(92), (94), (95), (96),
(97), (98), (99), (100),
(101), (102), (103),
(178)

- Τα ενθυλακωμένα κυστίδια με την δραστική ουσία απορροφώνται και συγχωνεύονται στην επιφάνεια του δέρματος. Αυτό δημιουργεί μια κλίση θερμοδυναμικής δραστηριότητας, ενισχύοντας την πίεση διάχυσης, για διείσδυση της δραστικής ουσίας στην επιφάνεια και ενεργώντας ως κινητήρια δύναμη για τη διείσδυση της στην κεράτινη στιβάδα

- Διαλυτοποιούν το σμήγμα για να διευκολύνουν την παροχή μέσω των τριχοσμηγματογόνων μονάδων

- Δομική τροποποίηση της πυκνά συσσωρευμένης λιπιδικής διπλοστιβάδας της κεράτινης στιβάδας. Η διαταραχή βοηθά στην πλήρωση των εξωκυτταρικών χώρων και ενισχύει τον ρυθμό διείσδυσης

- Το μέγεθος των σωματιδίων συμβάλλει στη βελτίωση της διαδερμικής διείσδυσης

	<ul style="list-style-type: none"> - Ενισχύουν την ενυδάτωση της κεράτινης στιβάδας μειώνοντας την απώλεια νερού. Χαλαρώνουν τη σφιχτή δομή και οδηγούν σε λύση της μεμβράνης, απελευθερώνοντας την δραστική ουσία - Τα μη ιονικά επιφανειοδραστικά παίζουν κρίσιμο ρόλο ως ενισχυτές διείσδυσης. Εισέρχονται στα μεσοκυττάρια λιπίδια μέσω της ενδοκυττάρωσης 		
<p><i>Κυβωσώματα</i> (<i>Cubosomes</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Η δομή τους μπορεί να αλληλεπιδράσει ευνοϊκά με τις κυτταρικές μεμβράνες, ενισχύοντας δυναμικά την παροχή ενθυλακωμένων ουσιών στα κύτταρα στόχους - Ελεγχόμενη & παρατεταμένη απελευθέρωση των ενθυλακωμένων δραστικών ουσιών - Ο μηχανισμός απελευθέρωσης δραστικής ουσίας από τα κυβωσώματα βασίζεται στην αρχή της διάχυσης της ουσίας, όπου η βαθμίδα συγκέντρωσης της στα κυβωσώματα λειτουργεί ως κινητήρια δύναμη 	<p>Υδρόφιλες & λιπόφιλες</p>	<p>(66), (78), (104), (105), (106), (107), (179)</p>
<p><i>Φυτοσώματα</i> (<i>Phytosomes</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Σχηματισμός συμπλοκών μεταξύ των συστατικών φυτικής προέλευσης και των φωσφολιπιδίων για τη βελτίωση της απορρόφησης και της βιοδιαθεσιμότητάς τους - Η λιπιδική δομή των φυτοσωμάτων μιμείται τη δομή της κυτταρικής μεμβράνης, καθιστώντας ευκολότερη την ενσωμάτωση του συμπλέγματος στις κυτταρικές μεμβράνες 	<p>Λιπόφιλες</p>	<p>(64), (74), (108)</p>

<i>Γλυκεροσώματα</i> (<i>Glycerosomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Η μεγαλύτερη ρευστότητα της λιπιδικής διπλοστιβάδας στα γλυκεροσώματα προτείνεται ως παράγοντας που συμβάλλει στην ενισχυμένη απόδοσή τους, επιτρέποντάς τους να παραμορφώνονται πιο εύκολα και να περιηγούνται αποτελεσματικά στα στρώματα του δέρματος - Η παρουσία γλυκερίνης προτείνεται να δρα ως προαγωγέας διείσδυσης 	Υδρόφιλες & λιπόφιλες	(109), (110), (111)
<i>Υαλουροσώματα</i> (<i>Hyalurosomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Διαθέτουν τις ιδιότητες φορέα των λιποσωμάτων σε συνδυασμό με τις ικανότητες επιδιόρθωσης ιστών του υαλουρονικού νατρίου - Το υαλουρονικό νάτριο χρησιμεύει και ως προαγωγέας απορρόφησης και ως προαγωγέας της διαλυτοποίησης, ενισχύοντας την απορρόφηση και τη διαλυτότητα του δραστικού συστατικού, ενώ τα μόρια των φωσφολιπιδίων δρουν ως φορείς 	Υδρόφιλες & λιπόφιλες	(111), (112), (113)
<i>Νανογαλακτώματα</i> (<i>Nanoemulsions</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Αλληλεπίδραση των συστατικών των νανογαλακτωμάτων με το δέρμα - Τροποποίηση της θερμοδυναμικής δραστηριότητας της δραστικής ουσίας - Μεταβολή του επιφανειακού φορτίου ιοντικών ουσιών - Διαλυτοποίηση του σμήγματος και χρήση συγκεκριμένων οδών (θυλακική οδός, οδός πόρων) για τη διευκόλυνση της διαδερμικής παροχής υδρόφιλων δραστικών ουσιών 	Υδρόφιλες & λιπόφιλες	(4), (63), (64), (74), (114), (115), (116), (117), (118), (119), (120), (172)

- Διαταραχή των λιπιδικών διπλοστιβάδων της κεράτινης στιβάδας
- Το μέγεθος των νανο-σταγονιδίων ενισχύουν τη διαδερμική διείσδυση
- Σύνδεση θετικά φορτισμένου νανογαλακτώματος με αρνητικά φορτισμένο δέρμα
- Ενυδάτωση του δέρματος και διαστολή των διακυτταρικών καναλιών

*Στερεά Λιπιδικά
Νανοσωματίδια
(SLN)*

- Μικρό μέγεθος & μεγάλη επιφάνεια των SLN επιτρέπουν την καλύτερη επαφή με τους βιολογικούς φραγμούς, όπως οι κυτταρικές μεμβράνες, οδηγώντας σε βελτιωμένη απορρόφηση
- Σχηματισμός συγκολλητικής μεμβράνης στο δέρμα, προωθώντας ένα αποφρακτικό αποτέλεσμα, το οποίο ενισχύει την ενυδάτωση του δέρματος και μπορεί να βελτιώσει τη διείσδυση των δραστικών ουσιών
- Αποδόμηση, επιφανειακή διάβρωση της λιπιδικής μήτρας και διάχυση των μορίων της δραστικής ουσίας μέσω της λιπιδικής μήτρας
- Προφίλ ελεγχόμενης απελευθέρωσης των δραστικών ουσιών
- Προστασία των δραστικών ουσιών από την αποικοδόμηση λόγω του φωτός, της οξειδωσης και της υδρόλυσης
- Αντηλιακή δράση λόγω της στερεάς σωματιδιακής φύσης τους

Υδρόφιλες & λιπόφιλες (121), (122), (123), (124), (125), (126), (127), (128), (129), (130), (174)

*Λιπιδικοί
Νανοφορείς (NLC)*

- Λόγω της αποφρακτικής φύσης τους και του μικρότερου μεγέθους τους, αυξάνουν την ενυδάτωση στο στρώμα του δέρματος και την

Υδρόφιλες & λιπόφιλες (63), (125), (126), (131), (173)

ελαστικότητα, που έχει ως αποτέλεσμα την καλύτερη διαπερατότητα των δραστικών ουσιών

-Παρέχουν σταθερότητα και προστασία στα μόρια της δραστικής ουσίας, συμβάλλοντας στη διαρκή απελευθέρωσή τους και την παρατεταμένη δράση τους

*Νανοκάψουλες
(Nanocapsules)*

-Ενθυλάκωση βιοδραστικών ουσιών & προστασία τους από εξωτερικούς παράγοντες

Υδρόφιλες &
λιπόφιλες

(64), (134), (135),
(136), (137)

-Ελεγχόμενη απελευθέρωση της ενθυλακωμένης ουσίας, επιτρέποντας διαρκή και παρατεταμένα θεραπευτικά αποτελέσματα

-Ενισχύουν τη διαλυτότητα των ελάχιστα διαλυτών ουσιών, προάγοντας τη βιοδιαθεσιμότητά τους

-Στοχευμένη χορήγηση ουσιών

*Νανοσφαιρίδια
(Nanospheres)*

- Χρησιμοποιούνται για την προστασία της δραστικής ουσίας από το εξωτερικό περιβάλλον

Υδρόφιλες &
λιπόφιλες

(64), (66), (67), (180)

- Η συγκρότησή τους στην επιφάνεια του δέρματος ή του θύλακα της τρίχας λειτουργεί ως δεξαμενή, απελευθερώνοντας τη δραστική ουσία συνεχώς και δημιουργώντας μια κλίση συγκέντρωσης. Αυτός ο μηχανισμός ενισχύει τη διείσδυση φυσικών βιοδραστικών παραγόντων μέσω του δέρματος

<i>Δενδριμερή (Dendrimers)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Οι ενθυλακωμένες ουσίες ελέγχονται και προστατεύονται από το περιβάλλον - Η συμπαγής δομή των δενδριμερών διευκολύνει τη διάχυσή τους στους φραγμούς του δέρματος λόγω της μικρής υδροδυναμικής ακτίνας τους - Ο εσωτερικός πυρήνας των δενδριμερών επιτρέπει την ελεγχόμενη απελευθέρωση 	Υδρόφιλες & λιπόφιλες	(64), (138), (139), (140), (141), (142)
<i>Νανοσωματίδια Χρυσού (AuNPs)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Τα αρνητικά φορτισμένα AuNP παρουσιάζουν ανώτερο προφίλ διείσδυσης σε σύγκριση με τα θετικά φορτισμένα και τα ουδέτερα, εξασφαλίζοντας αποτελεσματική διείσδυση στην επιδερμίδα - Διεισδύουν εύκολα στα κύτταρα στόχους λόγω του μικρού μεγέθους, της μεγάλης επιφάνειας, του διακριτού σχήματος και της κρυσταλλικότητας τους - Προκαλούν διαταραχή της δομής της κεράτινης στιβάδας & ενισχύουν τη διείσδυση της δραστικής ουσίας - Ισχυρές αντιβακτηριακές και αντιμυκητιασικές ιδιότητες 	Υδρόφιλες & λιπόφιλες	(65), (67), (70), (76), (124), (144), (145), (146), (147), (148), (181)
<i>Νανοσωματίδια Αργύρου (AgNPs)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Η απελευθέρωση ιόντων μέσω παθητικής διάχυσης θεωρείται ο κύριος μηχανισμός διαδερμικής χορήγησης ουσιών - Ισχυρή ανασταλτική δράση σε ένα ευρύ φάσμα μικροβιακών ειδών 	Υδρόφιλες & λιπόφιλες	(65), (143), (144), (146), (149), (150), (151)

	<ul style="list-style-type: none"> - Προαγωγή της επούλωσης των ιστών, μείωση της φλεγμονώδους απόκρισης και αναστολή των ενζύμων που εμπλέκονται στη φλεγμονή - Οι αντιμυκητιακές ιδιότητες των AgNP προέρχονται από τη βλάβη που προκαλείται από τις ελεύθερες ρίζες που απελευθερώνονται από την επιφάνεια των νανοσωματιδίων 		
<p><i>Νανοσωλήνες (Nanotubes)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Μπορούν να σχηματίσουν μη ομοιοπολικά ή ομοιοπολικά συζεύγματα με φάρμακα, βιομόρια και νανοσωματίδια, συμβάλλοντας στη δημιουργία ενός καινοτόμου συστήματος χορήγησης φαρμάκων και βιομορίων -Με την προσθήκη λειτουργικών ομάδων στα CNT δημιουργείται κυτταρική συγγένεια & έτσι τα CNT διεισδύουν στις κυτταρικές μεμβράνες - Έχουν επιδείξει αντιβακτηριακή δράση καταστρέφοντας βακτηριακές μεμβράνες μέσω της διαδικασίας φωτοοξειδωσης -Η υδρόφοβη δομή τους και η δημιουργία δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) σε περιοχές που έχουν υποστεί βλάβη, επιταχύνουν βασικές οδούς σηματοδότησης που ενισχύουν τη διαδικασία επούλωσης πληγών 	<p>Υδρόφιλες & λιπόφιλες</p>	<p>(64), (66), (67), (152), (153), (154), (182)</p>
<p><i>Φουλερένια (Fullerenes)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Παρουσιάζουν αξιοσημείωτες αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Έχουν την ικανότητα να εξαλείφουν τις δραστικές μορφές οξυγόνου/αζώτου, 	<p>Υδρόφιλες & λιπόφιλες</p>	<p>(64), (65), (76), (142), (152), (153), (155), (183), (184)</p>

παίζοντας καθοριστικό ρόλο στην ενίσχυση των φλεγμονωδών φάσεων της διαδικασίας επούλωσης πληγών

- Αντιμικροβιακές εφαρμογές, λόγω της ικανότητάς τους να αλληλεπιδρούν με τις βιολογικές μεμβράνες

- Αδρανοποιούν τις ρίζες υδροξυλίου και δυνητικά μετριάζουν τις διαδικασίες που σχετίζονται με τη γήρανση απορροφώντας πρωτόνια και αποκτώντας θετικό φορτίο, οδηγώντας σε μειωμένη παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίου στα μιτοχόνδρια

- Μπορούν να τροποποιηθούν ώστε να γίνουν υδατοδιαλυτά προσαρτώντας υδρόφιλα τμήματα, επιτρέποντάς τους να μεταφέρουν δραστικές ουσίες και γονίδια για κυτταρική παράδοση

- Τα φουλερένια και τα παράγωγά τους έχουν χρησιμοποιηθεί σε ένα λιπόφιλο σύστημα χορήγησης φαρμάκου βραδείας αποδέσμευσης για την ενίσχυση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας

*Νανοκρύσταλλοι
(Nanocrystals)*

- Αυξημένη κλίση συγκέντρωσης, ενισχύοντας την παθητική διάχυση των δραστικών συστατικών μέσω των στρωμάτων του δέρματος

Υδρόφιλες &
λιπόφιλες

(64), (149), (156),
(157), (158), (159),
(160), (161)

- Η φύση του υλικού σε νανομεγέθη συμβάλλει στην ενισχυμένη συγκολλητικότητα της μεμβράνης, ένα φαινόμενο παρόμοιο με το «φαινόμενο gecko», όπου τα μικρότερα σωματίδια παρουσιάζουν αυξημένη προσκόλληση λόγω υψηλότερης αναλογίας επιφάνειας προς όγκο

	<ul style="list-style-type: none"> - Το μικρό μέγεθος συμβάλλει στη συμβατότητά τους και στη βελτιωμένη διείσδυσή τους στον ιστό του δέρματος, είτε απευθείας είτε μέσω των τριχοθυλακίων - Υψηλή ικανότητα φόρτωσης ενεργών συστατικών, με την ίδια την δραστική ουσία να χρησιμεύει ως σύστημα χορήγησης 	
<i>Ιοντοφόρηση (Iontophoresis)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Βασίζεται στην εφαρμογή ήπιων ηλεκτρικών ρευμάτων για την ενίσχυση της διείσδυσης του δέρματος, κυρίως μέσω της ηλεκτρομετανάστευσης ιόντων εντός του εφαρμοζόμενου ηλεκτρικού πεδίου 	<ul style="list-style-type: none"> Υδρόφιλες ουσίες/ λιπόφιλες ουσίες με κατάλληλη τροποποίηση των φυσικοχημικών ιδιοτήτων τους
<i>Ηλεκτροπόρωση (Electroporation)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Εφαρμόζονται παλμοί υψηλής τάσης για να διαταράξουν την οργάνωση των λιπιδίων στην κεράτινη στιβάδα. Η πρόκληση παροδικών δομικών διαταραχών στη μεμβράνη της λιπιδικής διπλοστιβάδας διευκολύνει τη διείσδυση μορίων 	<ul style="list-style-type: none"> Υδρόφιλες ουσίες μεγάλου μοριακού βάρους & βιομόρια
<i>Φωνοφόρηση (Sonophoresis)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Η σπηλαίωση εμφανίζεται όταν τα υπερηχητικά κύματα δημιουργούν υψηλή θερμοκρασία και πίεση, οδηγώντας σε διαταραχή της δομής της διπλοστιβάδας των λιπιδίων στην κεράτινη στιβάδα - Η θερμική απορρόφηση της ενέργειας υπερήχων αυξάνει τη θερμοκρασία, επιταχύνοντας τη μοριακή διάχυση, τη ροή του αίματος και τη διάλυση της ουσίας, ευνοώντας τελικά τη διείσδυσή της 	<ul style="list-style-type: none"> Υδρόφιλες ουσίες, πρωτεΐνες

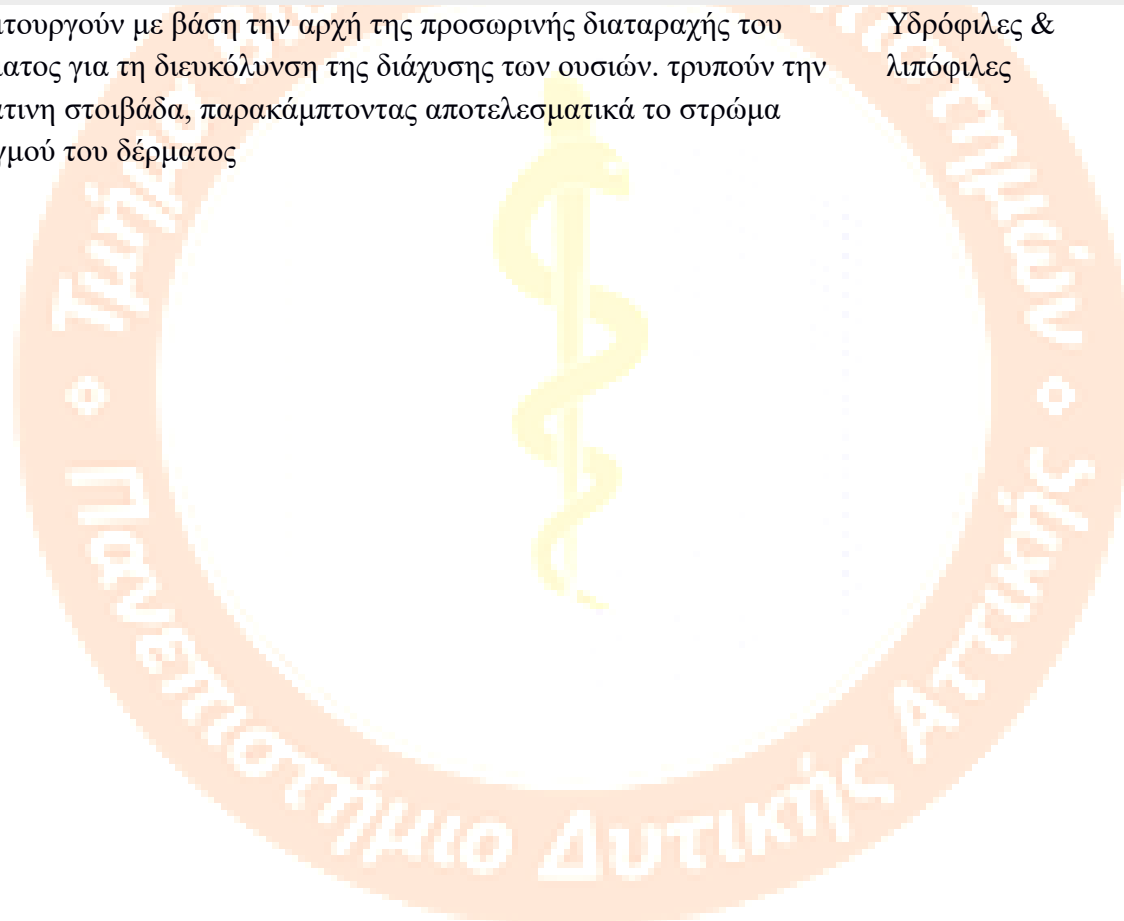
*Μικροβελόνες
(Microneedles)*

- Η μηχανική δόνηση που προκαλείται από υπερήχους μεταβάλλει τη δομή του στρώματος λιπιδίων της κεράτινης στιβάδας, αυξάνοντας τη διαπερατότητα

- Λειτουργούν με βάση την αρχή της προσωρινής διαταραχής του δέρματος για τη διευκόλυνση της διάχυσης των ουσιών. τρυπών την κεράτινη στοιβάδα, παρακάμπτοντας αποτελεσματικά το στρώμα φραγμού του δέρματος

Υδρόφιλες &
λιπόφιλες

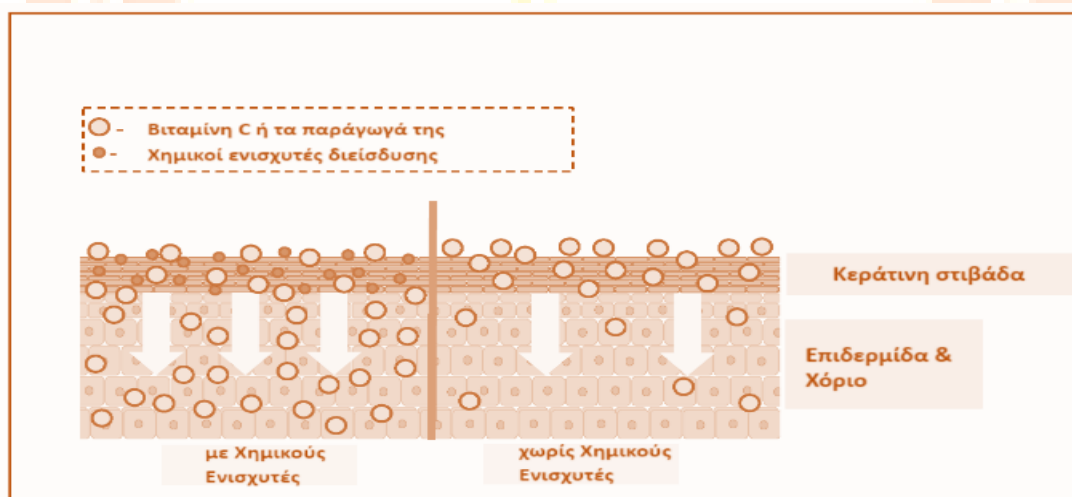
(14), (167), (169),
(170), (171)



2. ΧΗΜΙΚΟΙ ΕΝΙΣΧΥΤΕΣ (CHEMICAL PENETRATION ENHANCERS- CPEs)

Πρόκειται για ουσίες που τροποποιούν τις φυσικές ιδιότητες του φραγμού του δέρματος για να διευκολύνουν τη διέλευση μιας επιθυμητής ουσίας (19). Οι ενισχυτές διαδερμικής διείσδυσης έχουν μελετηθεί εκτενώς, μέχρι στιγμής, πάνω από 350 χημικές ουσίες έχουν αναγνωρισθεί ως ικανές να αυξήσουν την διαπερατότητα του δέρματος (4). Το 2021 δημιουργήθηκε από τους Vasyuchenko E.P. et al. η πρώτη βάση δεδομένων χημικών ενισχυτών διείσδυσης, που περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με γνωστούς ενισχυτές και τα παράγωγά τους (25).

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες ουσίες είναι οι αλκοόλες, τα σουλφοξείδια, το laurocapram, επιφανειοδραστικές ουσίες, πυρρολιδόνες, αιθέρια έλαια, τερπένια, η ουρία, λιπαρά οξέα κ.ά. (4, 22). Ενσωματώνονται σε σκευάσματα, μειώνοντας προσωρινά την αντίσταση του δέρματος, έτσι ώστε η ουσία να διεισδύσει στους βιώσιμους ιστούς (19, 26), έτσι χρησιμοποιούνται ήδη σε ένα ευρύ φάσμα δερματολογικών και καλλυντικών προϊόντων βοηθώντας την απορρόφηση τόσο των λιπόφιλων, όσο και των υδρόφιλων ενεργών συστατικών (4).



Εικόνα 2.1 - Διείσδυση βιταμίνης C μέσω του ανθρώπινου δέρματος με τη μεσολάβηση χημικών ενισχυτών, οι οποίοι μεταβάλλουν τον φραγμό του δέρματος, αλληλεπιδρώντας με τα συστατικά του, για να μειώσουν προσωρινά τις αποφρακτικές του ιδιότητες και να διευκολύνουν την τοπική μεταφορά φαρμάκων

Οι μηχανισμοί δράσης των CPE λειτουργούν μέσω μιας σειράς μηχανισμών που εξαρτώνται από τη χημική τους σύνθεση (22, 4). Έχουν αναφερθεί οι παρακάτω μηχανισμοί (4):

α) Αύξηση της ρευστότητας των λιπιδίων της κεράτινης στιβάδας, που οδηγεί σε μειωμένη αντίσταση στη διάχυση.

β) Απομάκρυνση των μεσοκυττάρων λιπιδίων, με αποτέλεσμα τη διαστολή ανάμεσα στα σφιχτά προσκολλημένα κερατινοκύτταρα.

γ) Αύξηση της θερμοδυναμικής δραστηριότητας των ουσιών εντός των φορέων.

δ) Απολέπιση των κυτταρικών μεμβρανών της κεράτινης στιβάδας, που προκαλεί τον διαχωρισμό των σφιχτά συνδεδεμένων κερατινοκυττάρων και την εξάλειψη της λειτουργίας του φραγμού.

Ο Barry διατύπωσε τη θεωρία του λιπιδικού- πρωτεϊνικού διαμερισμού (lipid-protein-partitioning (LPP) theory), η οποία αφορά τις πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των χημικών ενισχυτών και της κεράτινης στιβάδας. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία οι ενισχυτές διείσδυσης αλληλεπιδρούν με τη δομή των μεσοκυττάρων λιπιδίων, διαταράσσοντας την μοριακή τους οργάνωση και με την κυτταρική πρωτεΐνη. Έτσι, ένας χημικός ενισχυτής που τροποποιεί τόσο τις πρωτεϊνικές όσο και τις λιπιδικές περιοχές θα είναι πιο αποτελεσματικός (27, 19). Για να λειτουργήσει ως πιο αποτελεσματικός ενισχυτής διείσδυσης, ένα μόριο πρέπει να έχει την ικανότητα όχι μόνο να μετακινείται αποτελεσματικά από τον διαλύτη ή το διάλυμα δότη στα λιπίδια της κεράτινης στιβάδας, αλλά και να εμπλέκεται με τα συστατικά της λιπιδικής στιβάδας του δέρματος με τρόπο που να προκαλεί προσωρινές δομικές αλλαγές, αυξάνοντας έτσι τη διαπερατότητα (28).

Ένας ιδανικός ενισχυτής διαπερατότητας πρέπει να είναι βιοσυμβατός, μη τοξικός, να προσφέρει σταθερή δραστηριότητα και διάρκεια δράσης και η λειτουργία του δερματικού φραγμού πρέπει να ανακάμπτει γρήγορα μετά την αφαίρεση των χημικών ουσιών. Επιπλέον, θα πρέπει να προάγει τη μεταφορά ουσιών στο σώμα και να αποτρέπει την απώλεια ενδογενών ουσιών, διατηρώντας μια μονόδρομη ροή (22, 29).

Ο συνδυασμός τους παρουσιάζει μια πληθώρα στρατηγικών για την υπέρβαση των περιορισμών των μεμονωμένων ενισχυτών. Συνεπώς, η διερεύνηση και η έγκριση συνδυασμών CPE έχει επιδιωχθεί για την ενίσχυση της διαπερατότητας και τον μετριασμό του ερεθισμού. Εκτός από τη θετική επίδραση στα ποσοστά μεταφοράς ουσιών, οι συνδυασμοί των CPE ενισχύουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια (22, 29, 14). Η κύρια ανησυχία που σχετίζεται με τους ενισχυτές διείσδυσης ουσιών είναι ο ερεθισμός του δέρματος (30). Οι διάφοροι χημικοί ενισχυτές που χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά προϊόντα αναλύονται παρακάτω ως προς τον μηχανισμό δράσης τους και το προφίλ τοξικότητάς τους.

2.1 NEPO

Η χρήση του νερού ως μέσο για την ενίσχυση της διείσδυσης ουσιών αντιπροσωπεύει μια παραδοσιακή στρατηγική και αποτελεί τον πιο κοινό και ασφαλή τρόπο χορήγησης φαρμακευτικών και καλλυντικών σκευασμάτων στο δέρμα (13, 4). Η τυπική περιεκτικότητα της κεράτινης στιβάδας σε νερό κυμαίνεται από 5% έως 10% (31). Η κεράτινη στιβάδα περιέχει επίσης, άλλα συστατικά όπως αμινοξέα και κερατινοκύτταρα, που διαθέτουν λειτουργικές ομάδες όπως αλκοόλες και καρβοξυλικό οξύ. Αυτές οι ομάδες συνδέονται με μόρια νερού, διατηρώντας την υγρασία εντός της κεράτινης στιβάδας και συμβάλλοντας στην ευκαμψία των ιστών. Η λογική πίσω από την ενισχυμένη χορήγηση λιπόφιλων ουσιών μέσω της ενυδάτωσης, έγκειται στο φαινόμενο κατά το οποίο τα μόρια του νερού ενισχύουν τη ρευστότητα των ενισχυμένων με χοληστερόλη περιοχών και αυξάνουν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ομάδων κεφαλής (13).

Σύμφωνα με τον Barry, τα μόρια του νερού συνδέονται με τις πολικές ομάδες κεφαλής και δημιουργούν ένα μικρό ενυδατωμένο περιβάλλον εντός της λιπιδικής διπλοστιβάδας, μέσω δεσμών υδρογόνου. Αυτό οδηγεί σε χαλάρωση της συσσωρευσης λιπιδίων και επέκταση της υδρόφιλης περιοχής. Αυτή η ρευστότητα έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη διαπερατότητα τόσο για τις πολικές όσο και για τις μη πολικές ενώσεις (32, 4, 31). Επιπλέον, ο Barry αναφέρει ότι τα μόρια του νερού λειτουργούν τόσο σε ενδοκυτταρικές όσο και σε οδούς μεταξύ των κυττάρων για να ενισχύσουν τη

διείσδυση τόσο των υδρόφιλων όσο και των λιπόφιλων ουσιών. Στο πλαίσιο τις ενδοκυτταρικής οδού διείσδυσης, υπό ξηρές συνθήκες, η κεράτινη στιβάδα δημιουργεί ένα σημαντικό εμπόδιο για τα μόρια της ουσίας λόγω της παρουσίας πολυάριθμων ομάδων δεσμών υδρογόνου. Καθώς η κεράτινη στιβάδα ενυδατώνεται, η πλούσια σε πρωτεΐνες περιοχή απορροφά νερό. Αυτό οδηγεί σε μια ακατάστατη διάταξη πρωτεϊνών εντός αυτής της περιοχής, με το νερό να ανταγωνίζεται για θέσεις δέσμευσης υδρογόνου στις πρωτεΐνες, μειώνοντας έτσι την αλληλεπίδρασή τους (31, 32).

Ωστόσο, τα ευρήματα της ηλεκτρονικής μικροσκοπίας για πλήρως ενυδατωμένη κεράτινη στιβάδα αποκάλυψαν ότι οι λιπιδικές διπλοστιβάδες περικλείουν μόρια νερού σε διάταξη σαν σάκο, χωρίς όμως να προκαλούν σημαντικές παραμορφώσεις (13).

2.2 ΑΛΚΟΟΛΕΣ

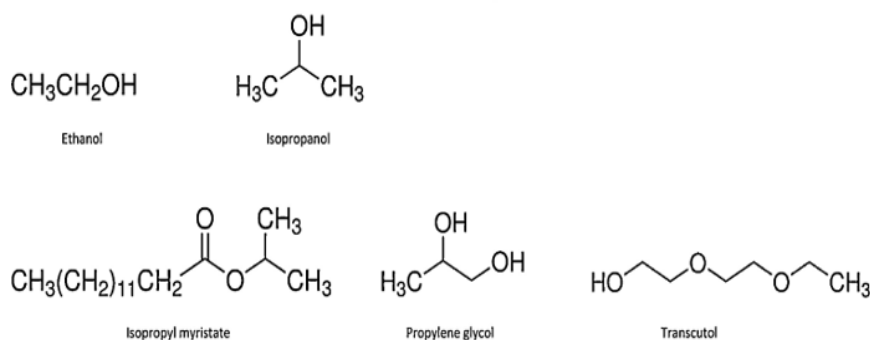
Η κατηγορία των αλκοολών περιλαμβάνει μια σειρά από ενώσεις, που διαθέτουν χαμηλά και μεγάλα μοριακά βάρη, και περιλαμβάνουν τόσο κορεσμένες όσο και ακόρεστες αλκοόλες (25). Αποτελούν τους πιο κοινούς χημικούς ενισχυτές που χρησιμοποιούνται στη διαδερμική χορήγηση ουσιών και διαθέτουν αποτελεσματικές ιδιότητες διαλυτοποίησης, καθιστώντας τους πολύ καλούς συν-διαλύτες σε σκευάσματα (13, 4). Οι τρόποι δράσης των αλκοολών ως χημικοί ενισχυτές διείσδυσης, περιλαμβάνουν την αύξηση της συγκέντρωσης των διαπερνώντων ουσιών και την επίδραση των λιπιδίων που υπάρχουν στις μεμβράνες της κεράτινης στιβάδας. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι λιπαρές αλκοόλες έχουν επίσης επιδείξει ικανότητες στην ενίσχυση της διαδερμικής διείσδυσης (25). Το μήκος της αλκυλικής αλυσίδας στις λιπαρές αλκοόλες παίζει καθοριστικό ρόλο στην προώθηση της διαδερμικής διείσδυσης. Η διαταραχή της ακεραιότητας της κεράτινης στιβάδας, που πιθανώς επιτυγχάνεται μέσω της εκχύλισης βιομορίων από τις πιο υδρόφοβες αλκοόλες, είναι πιθανόν ένας πρόσθετος παράγοντας στην ενισχυμένη μεταφορά ουσιών (4).

Η αιθανόλη έχει αναδειχθεί ως ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος και εκτενώς μελετημένος ενισχυτής και συν-διαλύτης, τόσο για τη χορήγηση φαρμάκων στο δέρμα,

όσο και για τις καλλυντικές εφαρμογές (25). Η αιθανόλη παρουσιάζει την ικανότητα να αφαιρεί τα λιπίδια της κεράτινης στιβάδας όταν εφαρμόζεται σε κατάλληλες συγκεντρώσεις για παρατεταμένη διάρκεια (13, 29). Η αιθανόλη διαπερνά τη μεσοκυττάρια λιπιδική μήτρα και αυξάνει τη ρευστότητά της, οδηγώντας σε μείωση της πυκνότητας των λιπιδικών ελασμάτων. Η θεραπεία του δέρματος με αιθανόλη γενικά οδηγεί σε αυξημένη διείσδυση υδρόφιλων ενώσεων, ενώ αντίστροφα μειώνει τη διείσδυση υδρόφοβων ενώσεων (4). Όταν χρησιμοποιείται σε χαμηλές συγκεντρώσεις, η αιθανόλη, εκτοπίζει τα στενά συνδεδεμένα μόρια του νερού στις ομάδες πολικής κεφαλής του εξωτερικού στρώματος του δέρματος, προκαλώντας διαταραχή στη διεπιφανειακή περιοχή μεταξύ των λιπιδικών-πολικών κεφαλών και της μεμβράνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την επέκταση της διεπαφής. Αντίθετα, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, η αιθανόλη εκχυλίζει λιπίδια και πρωτεΐνες από την κεράτινη στιβάδα, δημιουργώντας πόρους μέσα σε αυτήν. Όντας πτητική, μένει για λίγο στην επιφάνεια του δέρματος. Λόγω αυτής της πτητικότητας, η υψηλότερη θερμοδυναμική δραστηριότητα του φαρμάκου όταν διαλύεται σε αιθανόλη ωθεί το φάρμακο μέσα ή κατά μήκος της κεράτινης στιβάδας (31, 33).

Οι προπυλενογλυκόλες (PGs) χρησιμοποιούνται συχνά ως συν-διαλύτες και συμβάλλουν στην ενισχυμένη διείσδυση των ουσιών, επηρεάζοντας τα λιπίδια που υπάρχουν στην κεράτινη στιβάδα και αλληλεπιδρώντας με τα υδατικά τμήματα των λιπιδικών διπλοστιβάδων (25).

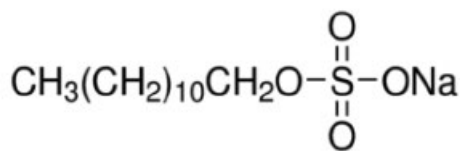
Το Transcutol (TC), ένα υδρόφιλο χημικό ενισχυτικό διείσδυσης με παρόμοιες παραμέτρους διαλυτότητας με το δέρμα, βρίσκει εκτεταμένη χρήση σε διαδερμικά και τοπικά σκευάσματα λόγω της ικανότητάς του αυτής. Ο κύριος μηχανισμός του περιλαμβάνει την αύξηση της κατανομής του φαρμάκου στο δέρμα, πιθανώς λόγω του ότι η παράμετρος διαλυτότητάς του είναι κοντά σε αυτή του δέρματος (13).



*Εικόνα 2.2 –
Χημικές δομές
διάφορων
αλκοολών*

2.3 ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Οι επιφανειοδραστικές ουσίες βασίζονται σε μια αμφιφιλική δομή, που αποτελείται από μια υδρόφιλη κεφαλή που συνδέεται με μια λιπόφιλη αλκυλική αλυσίδα, επιτρέποντας τους να αλληλεπιδρούν τόσο με πολικές, όσο και με μη πολικές ουσίες (4, 29, 25). Οι ενώσεις αυτές χρησιμοποιούνται σε καθαριστικά δέρματος και σαπούνια. Επίσης, ενσωματώνονται σε σκευάσματα για τη διαλυτοποίηση λιπόφιλων δραστικών ουσιών (4). Κατά συνέπεια, διαλυτοποιούν τα λιπίδια της κεράτινης στιβάδας, εισχωρούν στις κυτταρικές μεμβράνες του επιθηλιακού ιστού και διαταρράσσουν τη διάταξη των λιπιδίων της μεμβράνης δημιουργώντας δομικές ανωμαλίες και κατά συνέπεια ενισχύουν τη δερματική διαπερατότητα (29, 4).



Εικόνα 2.3 – Χημική δομή sodium lauryl sulfate

Τα ανιονικά επιφανειοδραστικά φέρουν αρνητικό φορτίο στο υδρόφιλο τμήμα τους. Παρουσιάζουν ισχυρές αλληλεπιδράσεις τόσο με την κερατίνη όσο και με τα λιπίδια της κεράτινης στιβάδας. Η έρευνα έχει δείξει ότι τα ανιονικά επιφανειοδραστικά, όπως το sodium lauryl sulfate (SLS), έχουν την ικανότητα να διεισδύουν στο δέρμα και να εμπλέκονται με αυτό, οδηγώντας σε σημαντικές τροποποιήσεις στις ιδιότητες φραγμού του δέρματος. Η αλκυλική αλυσίδα του SLS αλληλεπιδρά με τη δομή του δέρματος, οδηγώντας σε αύξηση των ανιονικών θέσεων εντός της μεμβράνης. Κατά συνέπεια, προκύπτουν απωστικές δυνάμεις, προκαλώντας διαχωρισμό στην πρωτεϊνική μήτρα και δημιουργώντας περισσότερες θέσεις δέσμευσης νερού. Ως αποτέλεσμα, το επίπεδο ενυδάτωσης του δέρματος αυξάνεται (13, 34, 31). Επιπλέον, το SLS προκαλεί διόγκωση της κεράτινης στιβάδας, ξεδιπλώνει τη δομή της α-κερατίνης, αλληλεπιδρά και ενσωματώνεται στη λιπιδική διπλοστιβάδα, οδηγώντας τελικά στο σχηματισμό ελαστικών δομών (31, 32, 25). Τα ανιονικά τασιενεργά τείνουν να διαπερνούν σχετικά ελάχιστα την κεράτινη στιβάδα μετά από βραχυχρόνια έκθεση, αλλά η διείσδυση αυξάνεται με το χρόνο εφαρμογής (34). Το μήκος της αλυσίδας άνθρακα των ανιονικών τασιενεργών επηρεάζει την ενυδάτωση του δέρματος. Ωστόσο, καθώς αυξάνεται το μήκος της αλυσίδας, αυξάνεται και ο ερεθισμός του δέρματος (13).

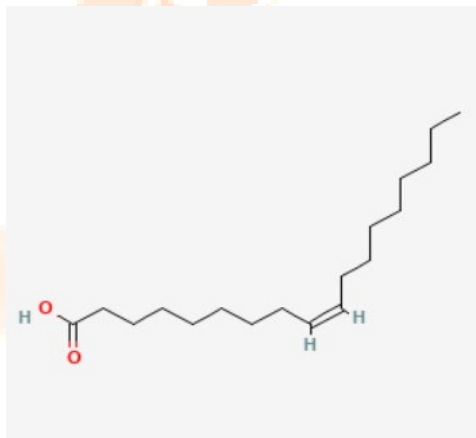
Τα κατιονικά επιφανειοδραστικά φέρουν θετικό φορτίο στην υδρόφιλη ομάδα της κεφαλής τους. Επιτυγχάνουν το αποτέλεσμα διείσδυσης τους διογκώνοντας την κεράτινη στιβάδα και αλληλεπιδρώντας με τη μεσοκυτταρική κερατίνη (13). Καθώς η κεράτινη στιβάδα φέρει αρνητικό φορτίο, τα κατιονικά τασιενεργά μπορούν να διαταράξουν την οργάνωση των λιπιδίων σε μεγαλύτερο βαθμό από τα ανιονικά και τα ουδέτερα τασιενεργά. Αυτό το αυξημένο αποτέλεσμα καθιστά τα κατιονικά τασιενεργά πιο ισχυρά. Οι κατιονικές ενώσεις έχουν πιο καταστροφική επίδραση στους ιστούς του δέρματος, προκαλώντας μεγαλύτερη αύξηση της ροής (25, 31, 34).

Τα μη ιονικά επιφανειοδραστικά διαθέτουν μια μη φορτισμένη πολική κεφαλή με ένα υδρόφιλο σύμπλεγμα. Έχουν περιγραφεί δύο πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους τα μη ιονικά τασιενεργά ενισχύουν τον ρυθμό μεταφοράς ουσιών στο δέρμα. Αρχικά, το επιφανειοδραστικό μπορεί να διεισδύσει στους μεσοκυττάρους χώρους της κεράτινης στιβάδας, αυξάνοντας την ευκαμψία του και τελικά διαλύοντας και αφαιρώντας τα λιπιδικά συστατικά. Δεύτερον, η διείσδυση της επιφανειοδραστικής ουσίας στη μεσοκυτταρική μήτρα ακολουθούμενη από αλληλεπίδραση και δέσμευση με νημάτια κερατίνης θα μπορούσε να οδηγήσει σε διαταραχή εντός του κερατοκυττάρου (34, 13). Επιπλέον, τα μη ιονικά επιφανειοδραστικά έχουν την ικανότητα να γαλακτωματοποιούν το σμήγμα, ενισχύοντας έτσι τον θερμοδυναμικό συντελεστή των φαρμάκων και διευκολύνοντας την αποτελεσματικότερη διείσδυσή τους στα κύτταρα (34). Τα μη ιονικά επιφανειοδραστικά με μη φορτισμένες πολικές ομάδες κεφαλής έχουν χαμηλότερες κρίσιμες συγκεντρώσεις μικκυλίων από τα φορτισμένα αντίστοιχά τους, συμβάλλοντας εν μέρει στο ηπιότερο δυναμικό ερεθισμού του δέρματος. Κατά συνέπεια, αυτά τα μη ιονικά επιφανειοδραστικά είναι καλύτερα ανεκτά και λιγότερο ερεθιστικά για το δέρμα συνολικά σε σύγκριση με τα ανιονικά και κατιονικά τασιενεργά (34, 4).

2.4 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

Τα λιπαρά οξέα ξεχωρίζουν ως ευρέως χρησιμοποιούμενοι ενισχυτές διαδερμικής απορρόφησης σε διάφορα εμπορικά προϊόντα (25). Η διαδερμική απορρόφηση ουσιών μπορεί να ενισχυθεί χρησιμοποιώντας μια ευρεία σειρά λιπαρών οξέων μακράς

αλυσίδας, τα οποία είναι καρβοξυλικά οξέα που χαρακτηρίζονται από μακριές, μη διακλαδισμένες αλειφατικές ουρές. Πολυάριθμες ερευνητικές μελέτες έχουν δείξει ότι το μήκος της αλκυλικής αλυσίδας στα λιπαρά οξέα επηρεάζει τη διαδερμική απορρόφηση των ουσιών (4). Η ενσωμάτωση λιπαρών οξέων, όπως το ελαϊκό οξύ (oleic acid) και το λαυρικό οξύ (lauric acid) μπορεί να ενισχύσει τη διείσδυση των ουσιών λόγω της παρόμοιας υδρόφοβης φύσης τους με αυτήν των λιπιδίων της κεράτινης στιβάδας του δέρματος. Αυτά τα λιπαρά οξέα αλληλεπιδρούν και τροποποιούν τις λιπιδικές περιοχές εντός της κεράτινης στιβάδας, διαταράσσοντας τη διάταξη των λιπιδικών διπλοστιβάδων (29). Έχει βρεθεί ότι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως το λινολεϊκό οξύ, ενισχύουν τη διείσδυση σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (4).

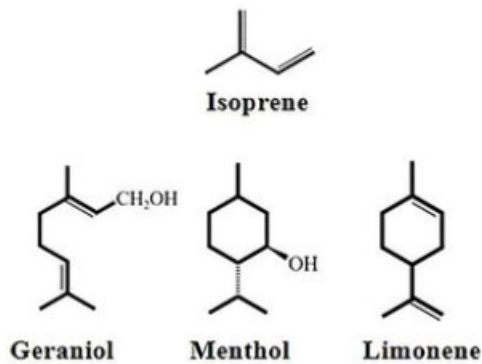


Εικόνα 2.4 – Χημική δομή ελαϊκού οξέος

Το ελαϊκό οξύ είναι ένα ακόρεστο λιπαρό οξύ που λόγω των ευνοϊκών χαρακτηριστικών του, βρίσκει εφαρμογή ως ουσία που ενισχύει τη διαπερατότητα σε σκευάσματα για τοπική χρήση (13). Ασκει την επίδρασή του διαταράσσοντας τη δομή των λιπιδίων του δέρματος, προκαλώντας ρευστότητα. Η αποτελεσματικότητά του βασίζεται στη *cis* διαμόρφωσή του και η θέση του ακόρεστου είναι επίσης, ζωτικής σημασίας (35, 25, 36). Το ελαϊκό οξύ είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό για υδρόφιλες ουσίες, λόγω της δομής του. Η αυξημένη ρευστότητα οδηγεί στο σχηματισμό διαπερατών πόρων, μειώνοντας τελικά το φράγμα έναντι της διείσδυσης των πολικών μορίων (4). Ο μηχανισμός δράσης του μοιάζει με αυτόν του laurocapram, προκαλώντας όμως λιγότερο έντονη δομική διαταραχή (31, 32). Συνδυάζεται συχνά με άλλους συν-διαλύτες γιατί δρα συνεργικά (25). Το ελαϊκό οξύ έχει χρησιμοποιηθεί με προπυλενογλυκόλη (PG) για την αύξηση της διείσδυσης μη πολικών ουσιών (32). Παρά τα πλεονεκτήματα, τα ακόρεστα λιπαρά οξέα μπορούν να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητες ενέργειες στο δέρμα. Οι επιπτώσεις αυτές μπορούν να μετριαστούν με τη μείωση της όξινης φύσης των ακόρεστων λιπαρών οξέων, κάνοντας δομικές τροποποιήσεις στο καρβοξυλικό άκρο (13, 31).

2.5 ΤΕΡΠΕΝΙΑ & ΤΕΡΠΕΝΟΕΙΔΗ

Τα τερπένια ανήκουν σε μια κατηγορία φυσικών ενώσεων, που βρίσκονται συνήθως στα φυτά ως συστατικά αιθέριων ελαίων. Πρόκειται για ενώσεις με δομές απλών υδρογονανθράκων, ενώ τα τερπενοειδή (terpenoids) είναι τερπένια με πρόσθετες λειτουργικές ομάδες συνήθως το οξυγόνο (37, 4). Μέχρι στιγμής, τουλάχιστον 28 τερπένια έχουν εξεταστεί και χρησιμοποιηθεί ως συστήματα διαδερμικής χορήγησης ουσιών. Μεταξύ αυτών, τα τερπένια που χρησιμοποιούνται συχνά περιλαμβάνουν τα: 1,8-κινεόλη (1,8-cineole), μενθόλη (menthol), λιμονένιο (limonene), μενθόνη (menthone) και νερολιδόλη (nerolidol) (38).



Εικόνα 2.5 – Χημικές δομές διάφορων τερπενίων

Τα τερπένια επιδεικνύουν αποτελεσματικότητα τόσο για λιπόφιλες όσο και για υδρόφιλες ενώσεις (38, 13).

Η αποτελεσματικότητα αυτή εξαρτάται από την αλληλεπίδρασή τους με τα μεσοκυττάρια λιπίδια της κεράτινης

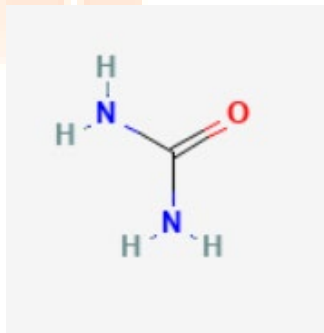
στιβάδας. Τα τερπένια μπορούν να ρευστοποιήσουν τα λιπίδια της κεράτινης στιβάδας, αποδυναμώνοντας έτσι το φράγμα διαπερατότητας του δέρματος (38). Η συμπαγής οργανωμένη λιπιδική διπλοστιβάδα που δημιουργείται στην κεράτινη στιβάδα από τα κεραμίδια μέσω δεσμών υδρογόνου, διαταράσσεται από τα τερπένια με λειτουργικές ομάδες οξυγόνου (26, 38, 13, 31).

Τα μικρότερα τερπένια τείνουν να είναι πιο αποτελεσματικά ενισχυτικά διείσδυσης από τα μεγαλύτερα. Επιπλέον, τα τερπένια που περιέχουν μη πολικές ομάδες, όπως το λιμονένιο, προσφέρουν βελτιωμένη διείσδυση για λιπόφιλες ουσίες, ενώ αυτά που περιέχουν πολικές ομάδες, όπως η μενθόλη και η 1,8-κινεόλη, ενισχύουν τη διείσδυση για τις υδρόφιλες ουσίες (13, 31, 39, 38). Εκτός από την λιποφιλικότητα του φαρμάκου, η λιπόφιλη φύση του τερπενίου παίζει καθοριστικό ρόλο στην ενίσχυση της διείσδυσης (38). Στην περίπτωση των εξαιρετικά λιπόφιλων ουσιών, τα τερπένια με υψηλότερες τιμές $\log P$ και λιπόφιλες ιδιότητες φαίνεται να επιδεικνύουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, πιθανόν λόγω της καλύτερης ικανότητάς τους να αλληλεπιδρούν

με τα μεσοκυττάρια λιπίδια της κεράτινης στιβάδας. Αυτή η αλληλεπίδραση οδηγεί σε διαταραχή της λειτουργίας φραγμού, διευκολύνοντας τη διείσδυση των ουσιών στο δέρμα (38, 39). Τα αμφίφιλα τερπένια, όπως η νερολιδόλη, αποδεικνύονται ισχυροί ενισχυτές, καθώς η δομή τους είναι κατάλληλη για τη διατάραξη της οργανωμένης λιπιδικής διάταξης της κεράτινης στιβάδας (38). Τα κυκλικά τερπένια φαίνεται να εμφανίζουν μεγαλύτερη βλάβη στη λειτουργία του φραγμού του δέρματος σε σύγκριση με τα γραμμικά τερπένια. Αυτό συμβαίνει καθώς τα κυκλικά τερπένια σχηματίζουν ισχυρότερους δεσμούς υδρογόνου με τις πολικές κεφαλές των κεραμιδίων της κεράτινης στιβάδας, δημιουργώντας μονοπάτια για διείσδυση υδρόφιλων ουσιών (39).

Τα τερπένια παρουσιάζουν χαμηλό δυναμικό ερεθισμού και είναι πιο ασφαλή σε σχέση με άλλους χημικούς ενισχυτές (13, 4, 31, 38, 40). Ορισμένα τερπένια και τερπενοειδή αναφέρονται ως ασφαλή στη λίστα Generally Recognized As Safe (GRAS) (13, 4).

2.6 ΟΥΡΙΑ



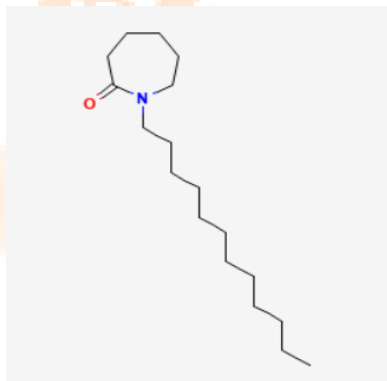
Εικόνα 2.6 – Χημική δομή ουρίας

Η ουρία είναι μια οργανική ένωση που χαρακτηρίζεται από την παρουσία δύο ομάδων αμίνης συνδεδεμένων με μια λειτουργική ομάδα καρβονυλίου. Παρουσιάζει αξιοσημείωτη διαλυτότητα στο νερό και χρησιμοποιείται σε δερματικά σκευάσματα για τη διαχείριση καταστάσεων όπως η ψωρίαση, η ξηρότητα, η ιχθύαση κ.ά. (13). Είναι συστατικό του Φυσικού Ενυδατικού Παράγοντα (NMF) και εμφανίζει υγροσκοπικές και κερατολυτικές ιδιότητες που ποικίλλουν ανάλογα με τη συγκέντρωση. Σε σκευάσματα εξωτερικής εφαρμογής, συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 2% έως 10% παρέχουν ενυδάτωση, 10% έως 20% προσφέρουν ενυδάτωση, κερατολυτικά αποτελέσματα και ενισχυμένη διαδερμική διείσδυση ουσιών, ενώ συγκεντρώσεις από 30% έως 50% σταματούν να προσφέρουν ενυδάτωση (39).

Ο μηχανισμός δράσης της ουρίας ως ενισχυτής διείσδυσης ουσιών στο δέρμα, πηγάζει σε γενικές γραμμές, από διαταραχή των λιπιδίων της κεράτινης στιβάδας εξαιτίας της αύξησης των επιπέδων υγρασίας του δέρματος και από τις κερατολυτικές επιδράσεις

που υφίστανται (13, 29, 36, 39). Αναλυτικότερα, οι Schafer N. et al. αναφέρουν, ότι εξαιτίας της ικανότητας της ουρίας να δεσμεύει νερό στα κερατινοκύτταρα, η συσσώρευση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου των κυττάρων και αύξηση της οσμωτικής πίεσης. Επιπλέον, το νερό μπορεί να συγκεντρωθεί μεταξύ των κερατινοκυττάρων, επηρεάζοντας το δερματικό φραγμό. Στη λιπιδική διπλοστιβάδα, το νερό μπορεί να διαταράξει τις ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις και να οδηγήσει σε σχηματισμό πόρων στη λιπιδική μεμβράνη. Τέλος, η ουρία πιστεύεται ότι μεταβάλλει έμμεσα τη δομή της πρωτεΐνης μέσω του δικτύου δεσμών υδρογόνου του δεσμευμένου νερού (39).

2.7 LAUROCAPRAM



Εικόνα 2.7 – Χημική δομή laurocapram

Η χημική ουσία laurocapram, γνωστή και με την εμπορική ονομασία Azone, κατοχυρώθηκε ως διαδερμικός ενισχυτής διείσδυσης το 1976 και έχει υποβληθεί σε εκτενή έρευνα από τη δεκαετία του 1980 (13, 41). Εκτός από ενισχυτής διαδερμικής απορρόφησης επιδεικνύει και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (41). Παρουσιάζει διαλυτότητα στους περισσότερους οργανικούς διαλύτες και διαλυτοποιεί αποτελεσματικά ένα ευρύ φάσμα δραστικών ουσιών. Η ταχεία ενσωμάτωσή του σε διάφορα σκευάσματα, η χημική σταθερότητα και η συμβατότητά του με διάφορα έκδοχα συμβάλλουν στην ευελιξία του (41). Πρόκειται για εξαιρετικά λιπόφιλη ουσία (13, 41, 36) και η αποτελεσματικότητά της φαίνεται να εξαρτάται από τη συγκέντρωσή της, που συνήθως χρησιμοποιείται εντός του εύρους 1-3% (13, 41).

Λόγω της μεγάλης αλκυλικής αλυσίδας που περιέχει το laurocapram, η οποία συνδέεται με έναν πολικό κύκλο, αυξάνει σημαντικά τη διείσδυση τόσο υδρόφιλων όσο και υδρόφοβων ενώσεων, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων πεπτιδίων (25, 41).

Έχουν προταθεί πολλαπλοί μηχανισμοί δράσης για το laurocapram. Παρά τις παραλλαγές στην προσέγγιση, αυτές οι μελέτες συγκλίνουν κυρίως στην ιδέα ότι το laurocapram αλληλεπιδρά με τα λιπίδια εντός της κεράτινης στιβάδας, οδηγώντας σε

διαταραχή των λιπιδίων και δημιουργία ενδιάμεσων κοιλοτήτων. Αυτό διευκολύνει την κίνηση των ουσιών μέσω του δέρματος (41, 1, 29, 36, 35, 42). Η παρουσία laurocapram μπορεί να διαταράξει τα εξαιρετικά οργανωμένα λιπίδια της διπλοστιβάδας, οδηγώντας σε πιθανή ύπαρξη διεσπαρμένων μορίων laurocapram εντός του λιπιδικού φραγμού ή τον καταμερισμό της σε διακριτές περιοχές της μεμβράνης (25).

Παρά την απόδειξη της αποτελεσματικότητάς του ως ενισχυτή διείσδυσης σε διάφορα σκευάσματα, το laurocapram έχει συναντήσει περιορισμένη αποδοχή, οδηγώντας τους ερευνητές στην αναζήτηση παραγώγων ή αναλόγων με καλύτερη αποτελεσματικότητα και χαμηλότερη τοξικότητα. Ωστόσο, το laurocapram και τα παράγωγά του δεν έχουν αποκτήσει ευρεία φαρμακευτική χρήση λόγω ανησυχιών για πιθανή φαρμακολογική δραστηριότητα και ασφάλεια (41).



3. NANOTEΧΝΟΛΟΓΙΑ (NANOTECHNOLOGY)

3.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Η νανοτεχνολογία υπόσχεται πολλά ως μια από τις πιο κομβικές τεχνολογίες του 21ου αιώνα. Περιλαμβάνει τον μετασχηματισμό των θεωριών της νανοεπιστήμης σε πρακτικές εφαρμογές με την παρατήρηση, τη μέτρηση, τον χειρισμό, τη συναρμολόγηση, τον έλεγχο και την παραγωγή ύλης σε κλίμακα νανομέτρων (43). Την τελευταία δεκαετία, υπήρξε μια αξιοσημείωτη άνοδος στον τομέα της νανοτεχνολογίας και πολλά προϊόντα που περιέχουν νανοσωματίδια (Nanoparticles- NPs) εφαρμόζονται πλέον σε διάφορους τομείς όπως η επιστήμη των τροφίμων, τα καλλυντικά και τα φαρμακευτικά προϊόντα. Οι διακριτές ιδιότητες των NP ποικίλλουν ανάλογα με το μέγεθος και τα χαρακτηριστικά της επιφάνειάς τους. Το συμπαγές μέγεθος και η εκτεταμένη επιφάνεια των NP έχουν συμβάλει στην ευρεία χρήση τους σε διάφορους τομείς, συμπεριλαμβανομένων των καλλυντικών, των ηλεκτρονικών και τόσο διαγνωστικών όσο και θεραπευτικών εφαρμογών στην ιατρική (44). Οι κινητήριες παράγοντες πίσω από αυτό το κύμα προσοχής και επένδυσης στη χρήση συστατικών νανομεγέθους στα καλλυντικά μπορούν πιθανώς να αποδοθούν στις ξεχωριστές ιδιότητες των νανοϋλικών και στη δυνατότητα για οικονομικά αποδοτική παραγωγή (45).

Ωστόσο, παρά το σημαντικό ενδιαφέρον που πυροδότησε στην επιστημονική κοινότητα η μελέτη για τα νανοϋλικά λόγω των μοναδικών και πρωτοποριακών φυσικοχημικών ιδιοτήτων τους, υπάρχει σαφής απουσία ενός καθολικά συμφωνημένου και αδιαμφισβήτητου ορισμού του νανοϋλικού (46). Στο πλαίσιο του κανονισμού της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) για τα καλλυντικά, ένα νανοϋλικό ορίζεται ως ένα «αδιάλυτο ή βιοανθεκτικό και σκόπιμα κατασκευασμένο υλικό με μία ή περισσότερες εξωτερικές διαστάσεις ή εσωτερική δομή, που κυμαίνονται από 1 έως 100 νανόμετρα (nm)» (47, 48). Το 1 nm ισοδυναμεί με ένα δισεκατομμυριοστό του μέτρου (10^{-9} m) και αξίζει να σημειωθεί ότι μια απλή ανθρώπινη τρίχα έχει πάχος περίπου 60.000 nm (43, 49). Από την άλλη, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug

Administration- FDA) έχει περιγράψει συγκεκριμένους παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τον εντοπισμό εφαρμογών νανοτεχνολογίας σε είδη που ρυθμίζονται από τον FDA: 1) εάν ένα υλικό ή τελικό προϊόν έχει σχεδιαστεί σκόπιμα ώστε να έχει εξωτερική διάσταση, εσωτερική δομή ή δομή επιφάνειας εντός του εύρους νανοκλίμακας (περίπου 1 nm έως 100 nm) ή 2) εάν ένα κατασκευασμένο υλικό ή τελικό προϊόν παρουσιάζει ιδιότητες ή επιδράσεις, φυσικές, χημικές ή βιολογικές, που συνδέονται με τις διαστάσεις του, ακόμη και αν αυτές οι διαστάσεις υπερβαίνουν το εύρος νανοκλίμακας, έως ένα μικρόμετρο (47).

3.2 ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ

Τα νανοϋλικά παρουσιάζουν διακριτές μηχανικές, θερμικές, μαγνητικές, ηλεκτρονικές, οπτικές και καταλυτικές ιδιότητες σε σύγκριση με τα αντίστοιχα μεγαλύτερων διαστάσεων, λόγω δύο πρωταρχικών επιρροών: των επιφανειακών φαινομένων και των κβαντικών συμπεριφορών. Αυτές οι επιρροές οδηγούν στην εμφάνιση βελτιωμένων ή μοναδικών χαρακτηριστικών στα νανοϋλικά (50, 51).

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το κύριο ισχυρό χαρακτηριστικό των νανοσωματιδίων είναι η επίδειξη θεμελιωδώς διαφορετικών φυσικοχημικών ιδιοτήτων από τα μικρο- και μακροσκοπικά ανάλογά τους (52, 50). Αυτό οφείλεται κυρίως σε τρεις παράγοντες:

(α) τα διασκορπισμένα νανοϋλικά διαθέτουν μια εξαιρετικά εκτεταμένη επιφάνεια και ένα υψηλό αριθμό σωματιδίων ανά μονάδα μάζας,

(β) το ποσοστό των ατόμων της επιφάνειας στα νανοϋλικά είναι υψηλό, και

(γ) τα άτομα που βρίσκονται στην επιφάνεια των νανοϋλικών έχουν λιγότερα γειτονικά άτομα.

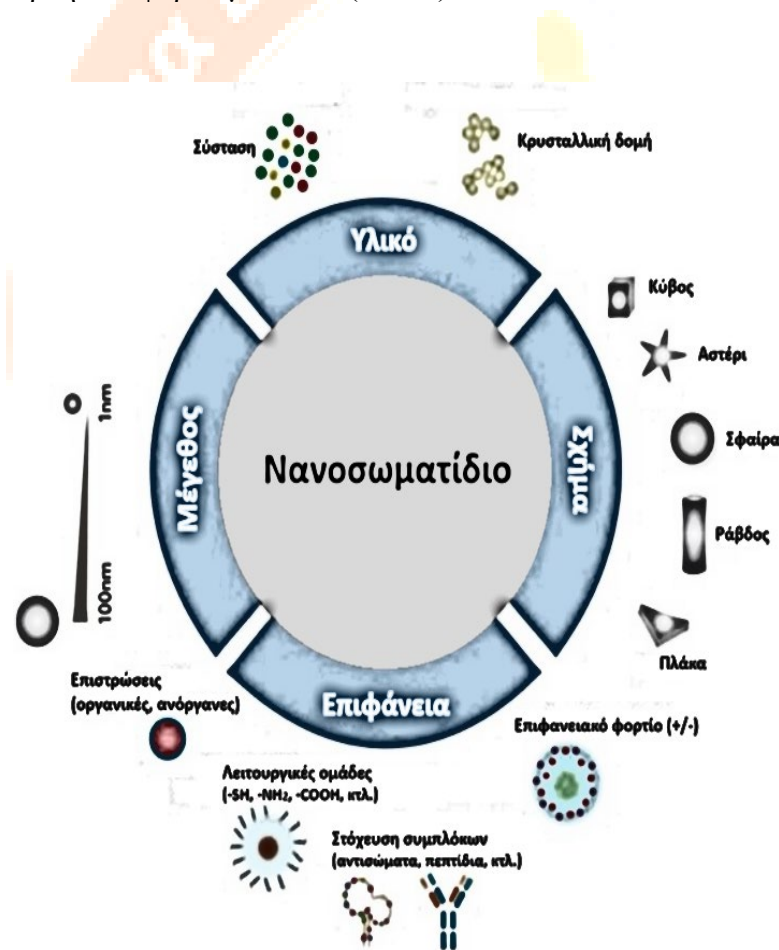
Ως αποτέλεσμα αυτών των ανισοτήτων, οι χημικές και φυσικές ιδιότητες των νανοϋλικών υφίστανται αλλοιώσεις σε σύγκριση με τα αντίστοιχα με μεγαλύτερες διαστάσεις. Για παράδειγμα, η ύπαρξη λιγότερων γειτονικών ατόμων στην επιφάνεια

μειώνει την ενέργεια δέσμευσης ανά άτομο, επηρεάζοντας το σημείο τήξης. Αυτό οδηγεί σε σημαντικά χαμηλότερα σημεία τήξης στα νανοϋλικά, όπως τα νανοδοματίδια χρυσού 2,5 nm που λιώνουν σε θερμοκρασία 407 βαθμούς χαμηλότερη από τον χρυσό μεγαλύτερης κλίμακας. Επιπρόσθετα, τα νανοϋλικά έχουν μεγαλύτερη επιφάνεια και υψηλότερο λόγο επιφάνειας προς όγκο, αυξάνοντας την αντιδραστικότητά τους και επηρεάζοντας τις δομικές τους ιδιότητες. Η διασπορά των νανοϋλικών είναι ζωτικής σημασίας, καθώς οι ισχυρές αλληλεπιδράσεις σωματιδίων μπορούν να οδηγήσουν σε συσσωμάτωση και να επηρεάσουν αρνητικά τις ιδιότητές τους. Αυτό το ζήτημα μπορεί να αντιμετωπιστεί με την προσαρμογή παραγόντων όπως το ζ-δυναμικό (για την αύξηση της απόθησης), τη βελτιστοποίηση της υδροφιλικότητας/ υδροφοβίας ή τον έλεγχο του pH και της ιοντικής ισχύος του μέσου εναιώρησης (50).

Ο τρόπος με τον οποίο τα νανοδοματίδια αλληλεπιδρούν με βιολογικά συστήματα και βιομόρια καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά τους όπως η σύνθεση, το μέγεθος, οι ιδιότητες της επιφάνειας και το σχήμα. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις μπορούν να επηρεάσουν διάφορες βιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της κυτταρικής σηματοδότησης, της κατανομής, της ανοσογονικότητας και της τοξικότητας (53). Η διεξοδική αξιολόγηση των νανοϋλικών είναι ζωτικής σημασίας για τη διασφάλιση της ποιότητας και της ασφάλειάς τους, καθώς και για την τεκμηριωμένη ανάπτυξη νανο-φαρμάκων και νανο-καλλυντικών (54). Βασικοί παράγοντες που επηρεάζουν σημαντικά τον τρόπο με τον οποίο τα νανοδοματίδια αλληλεπιδρούν με τα βιολογικά συστήματα περιλαμβάνουν το μέγεθος, το σχήμα τους, τις ιδιότητες υδροφιλικότητας/ υδροφοβίας, τη σύνθεση της επιφανειακής τους επικάλυψης, την παρουσία λειτουργικών ομάδων πάνω τους και το ηλεκτρικό τους φορτίο (52).

Τα μικρότερα NP τείνουν να είναι πιο αποτελεσματικά στη διέλευση των βιολογικών φραγμών, καθώς μπορούν εύκολα να διεισδύσουν στα κύτταρα μέσω της ενδοκυττάρωσης. Για παράδειγμα, τα NP αργύρου με μέγεθος 10 nm έδειξαν υψηλότερη αποτελεσματικότητα στη διέλευση του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού σε σύγκριση με μεγαλύτερα μεγέθη (50 nm και 100 nm). Ωστόσο, καθώς το μέγεθος μειώνεται, η επιφάνεια σε σχέση με τον όγκο αυξάνεται, επηρεάζοντας τους ρυθμούς κυτταρικής πρόσληψης. Πολύ μικρά σωματίδια, ενώ απορροφώνται γρήγορα, μπορούν

επίσης να αποβληθούν γρήγορα μέσω των νεφρών. Η επίτευξη ισορροπίας στο μέγεθος είναι ζωτικής σημασίας για την επίτευξη βέλτιστων αποτελεσμάτων (55, 52). Οι ιδιότητες της επιφάνειας όπως το φορτίο και η υδροφοβία/ υδροφιλικότητα είναι καθοριστικής σημασίας στις αλληλεπιδράσεις των νανοσωματιδίων με τα κύτταρα. Τα αρνητικά φορτισμένα σωματίδια συνδέονται λιγότερο αποτελεσματικά στις κυτταρικές επιφάνειες, με αποτέλεσμα μικρότερους ρυθμούς ενδοκυτταρικής πρόσληψης. Το επιφανειακό φορτίο επηρεάζει επίσης την τοξικότητα, με τα θετικά φορτισμένα νανοσωματίδια να παρουσιάζουν πιο επιβλαβή αποτελέσματα, για παράδειγμα τα θετικά φορτισμένα NP χρυσού να συσσωρεύονται περισσότερο στον εγκέφαλο, παρόλο που έχουν χαμηλότερη συνολική απόδοση διασταύρωσης σε σύγκριση με τα αρνητικά φορτισμένα NP (55, 52).



Εικόνα 3.1 - Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ νανοσωματιδίων και βιολογικών συστημάτων επηρεάζονται από το μέγεθος και το σχήμα των σωματιδίων, τις ιδιότητες του υλικού επικάλυψης, τη μορφολογία, το επιφανειακό φορτίο και την παρουσία λειτουργικών ομάδων, τις υδρόφιλες/υδρόφοβες ιδιότητες, τη χημική σύνθεση, και την κρυσταλλική δομή

Εκτός από το μέγεθος, το σχήμα των νανοσωματιδίων επηρεάζει σημαντικά τη λειτουργικότητά τους. Διαφορετικά σχήματα όπως σωλήνες, ίνες και σφαίρες μπορούν να αλλάξουν την κυτταρική πρόσληψη, την κυκλοφορία του αίματος, την αντικαρκινική δραστηριότητα και τη βιοκατανομή. Για παράδειγμα, τα νανοσωματίδια

σε σχήμα ράβδου έχουν μεγαλύτερη επιφάνεια επαφής για τους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης, μειώνοντας πιθανώς τις διαθέσιμες θέσεις δέσμευσης. Επιπλέον, τα σφαιρικά νανοσωματίδια τείνουν να είναι λιγότερο τοξικά σε σύγκριση με άλλα σχήματα (52).

Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα των NP σχετίζεται με την τροποποίηση της επιφάνειας με ορισμένα σύμπλοκα, η οποία μπορεί να ενισχύσει τις αλληλεπιδράσεις με πρωτεΐνες/υποδοχείς βιολογικών φραγμών. Αυτό προάγει τη διέλευση του φραγμού από τα NP. Τέλος, η σύνθεση των NP είναι κρίσιμης σημασίας για τον προσδιορισμό της διασταύρωσής τους. Για παράδειγμα, το ZnO σε νανο μορφή βρέθηκε να διασχίζει το αιματο-εγκεφαλικό φραγμό πιο εύκολα από το TiO₂ σε νανο μορφή, υποδεικνύοντας ότι η διαλυτότητα των NP είναι σημαντική για τη διέλευση φραγμού (55).

Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οι μοναδικές φυσικοχημικές ιδιότητες των NP επηρεάζουν τη συμπεριφορά και την κατανομή τους στο σώμα είναι ζωτικής σημασίας. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να εντοπιστούν αξιόπιστες και ισχυρές τεχνικές για το σκοπό αυτό. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μέθοδοι για την αξιολόγηση των δομικών πτυχών των νανοφορέων περιλαμβάνουν περίθλαση ακτίνων X (X-ray diffraction-XRD), σκέδαση ακτίνων X μικρής γωνίας (small-angle X-ray scattering-SAXS), δυναμική σκέδαση φωτός (dynamic light scattering-DLS), μέτρηση ζ-δυναμικού, μικροσκοπία πολωμένου φωτός (polarized light microscopy-PLM), μικροσκοπία μετάδοσης ηλεκτρονίων (transmission electron microscopy-TEM), μικροσκοπία σάρωσης ηλεκτρονίου (scanning electron microscopy-SEM) και ποροσιμετρία (porosimetry). Αυτές οι τεχνικές επιτρέπουν τον προσδιορισμό παραμέτρων όπως το μέγεθος, τα χαρακτηριστικά επιφάνειας, το σχήμα, η σύνθεση, η καθαρότητα, η σταθερότητα και η κατάσταση διασποράς συστημάτων νανοκλίμακας (54).

3.3 NANOTOΞΙΚΟΛΟΓΙΑ (NANOTOXICOLOGY)

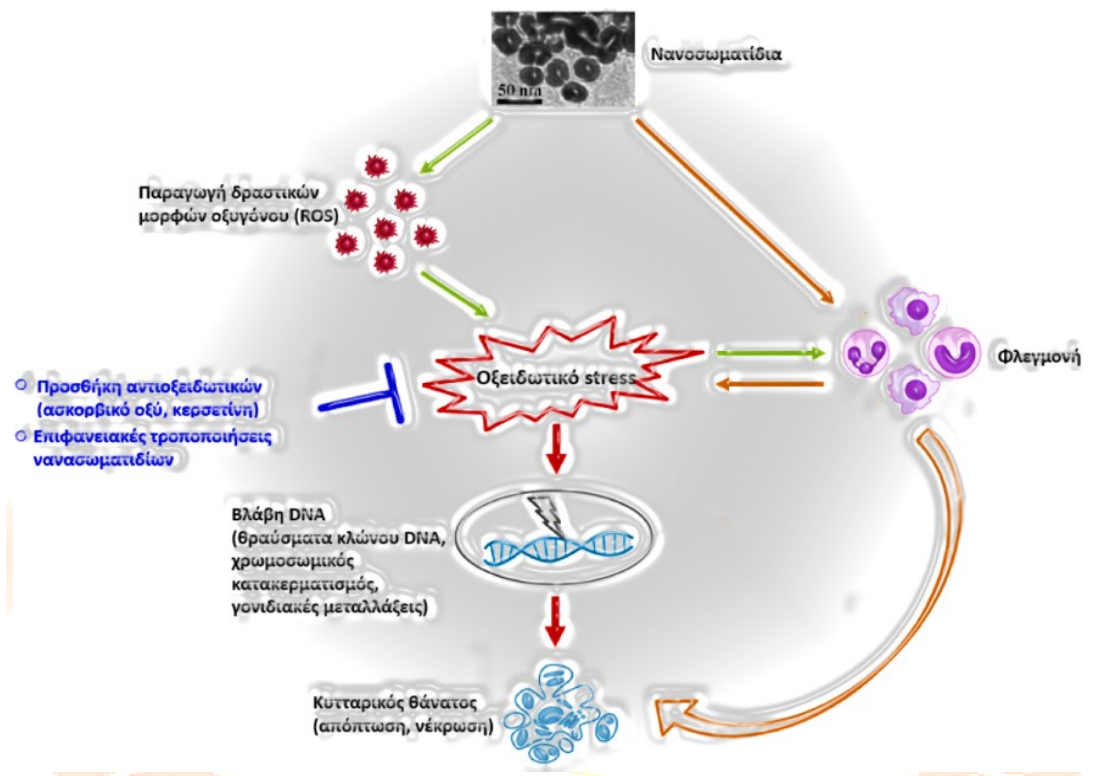
Δεδομένης της ευρείας εφαρμογής των νανοσωματιδίων σε διάφορες βιομηχανίες, έχει καταστεί επιτακτική ανάγκη για τους επιστήμονες να διερευνήσουν τις επιπτώσεις τους

τόσο στην ανθρώπινη υγεία όσο και στο περιβάλλον. Παρά τις θετικές πλευρές των νανοσωματιδίων, έχει παρατηρηθεί ότι μπορεί να έχουν επιζήμιες επιπτώσεις στο περιβάλλον και στους ζωντανούς οργανισμούς, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται υπερβολικά ή απορρίπτονται ακατάλληλα. Η νανοτοξικολογία είναι ένα πεδίο μελέτης αφιερωμένο στην κατανόηση της τοξικότητας που σχετίζεται με τα νανοσωματίδια. Πολυάριθμες *in-vivo* και *in-vitro* μελέτες έχουν αποδείξει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ νανοσωματιδίων και τοξικότητας (56).

Οι δυσμενείς επιπτώσεις και η τοξικότητα των νανοσωματιδίων επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες όπως η οδός έκθεσης, η δόση, η συγκέντρωση, ο χρόνος, η συχνότητα, καθώς και οι φυσικοχημικές ιδιότητες των νανοσωματιδίων. Αυτές οι μεταβλητές προσθέτουν πολυπλοκότητα στην αξιολόγηση, απαιτώντας συχνά αξιολόγηση κατά περίπτωση. Για παράδειγμα, μικρές αλλαγές στη χημεία της επιφάνειας μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικά διαφορετικά πρότυπα τοξικότητας, βιοκατανομής και εξάλειψης, ακόμη και με το ίδιο νανοϋλικό πυρήνα. Η πλήρης κατανόηση της δομής των νανοσωματιδίων και των σχετικών φυσικοχημικών ιδιοτήτων είναι ζωτικής σημασίας για την απόδοση των παρατηρούμενων τοξικών επιδράσεων σε συγκεκριμένα χαρακτηριστικά νανοσωματιδίων. Οι μελέτες για την τοξικότητα των νανοσωματιδίων στον άνθρωπο είναι περιορισμένες, με τις περισσότερες έρευνες να επικεντρώνονται σε κυτταροκαλλιέργεια και ζωικά μοντέλα, τα οποία μπορεί να μην αναπαράγουν πλήρως τις αντιδράσεις τοξικότητας νανοσωματιδίων στον άνθρωπο (53).

Στον τομέα της τοξικολογίας, η νανοτοξικολογία αποκλίνει από την τυπική τοξικολογία λόγω της απουσίας ενός τυποποιημένου πρωτοκόλλου για ασφαλή χειρισμό νανοσωματιδίων. Η αποκάλυψη του τρόπου με τον οποίο τα νανοσωματίδια αλληλεπιδρούν με τα βιολογικά συστήματα είναι πολύπλοκη, με μελέτες που αποκαλύπτουν ότι τα κύτταρα τα απορροφούν εύκολα. Ωστόσο, οι ακριβείς ενδοκυτταρικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτή την πρόσληψη παραμένουν ασαφείς (56). Έχει γίνει εκτενής έρευνα για τις υποκείμενες μοριακές διεργασίες που καθιστούν τα νανοσωματίδια τοξικά. Αυτοί περιλαμβάνουν αρκετούς βασικούς μηχανισμούς: πρώτον, την άμεση αλληλεπίδραση των νανοσωματιδίων με την κυτταρική επιφάνεια ενός οργανισμού, που ενδεχομένως οδηγεί σε βλάβη της μεμβράνης ή έναρξη εσωτερικών οδών σηματοδότησης που βλάπτουν το κύτταρο.

Δεύτερον, η διάλυση του υλικού, που οδηγεί στην απελευθέρωση τοξικών ιόντων που επηρεάζουν τον οργανισμό, συνήθως παρεμποδίζοντας τις ζωτικές λειτουργίες των ενζύμων ή μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης με το DNA του κυττάρου. Τέλος, η παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species – ROS) και το επακόλουθο οξειδωτικό στρες σε έναν οργανισμό, το οποίο μπορεί επίσης να προκαλέσει βλάβη σε κρίσιμα ένζυμα ή στο γενετικό υλικό του οργανισμού (57).



Εικόνα 3.2 – Σύνοψη των οδών σηματοδότησης που είναι υπεύθυνες για τη ναανοτοξικότητα και πιθανές προσεγγίσεις για τον μετριασμό των δυσμενών επιπτώσεων

3.4 ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΝΩΣΗ

Η χρήση νανοϋλικών (NM) σε καλλυντικά προϊόντα αποτελεί θέμα ρυθμιστικού ενδιαφέροντος στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1223/2009 για την ασφάλεια των καλλυντικών προϊόντων απαιτεί από την Επιστημονική Επιτροπή για την Ασφάλεια των Καταναλωτών (Scientific Committee on Consumer Safety/ SCCS) να παρέχει γνωμοδοτήσεις σχετικά με την ασφάλεια των NM στα καλλυντικά.

Σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1223/2009, όπως έχει ήδη αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο, ως *νανοϋλικό νοείται ένα αδιάλυτο ή βιοανθεκτικό και σκοπίμως παρασκευαζόμενο υλικό με μία ή περισσότερες εξωτερικές διαστάσεις, ή εσωτερική δομή, κλίμακας 1 έως 100 νανομέτρων.*

Ο κανονισμός περιλαμβάνει διατάξεις για καλλυντικά προϊόντα που περιέχουν ΝΜ, αλλά υπάρχουν εξαιρέσεις για τις χρωστικές, τα φίλτρα UV και τα συντηρητικά που παρατίθενται σε ειδικά παραρτήματα. Σύμφωνα με το άρθρο 4, τα καλλυντικά προϊόντα μπορούν να εισέλθουν στην αγορά μόνο εάν συνδέονται με κάποιο υπεύθυνο πρόσωπο, που εκπροσωπείται από τον κατασκευαστή, τον διανομέα ή τον εισαγωγέα. Το υπεύθυνο πρόσωπο πρέπει να διασφαλίζει τη συμμόρφωση με τον κανονισμό καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του προϊόντος, αποδεικνύοντας την ασφάλεια του προϊόντος μέσω της τήρησης των ορθών κατασκευαστικών πρακτικών (Good Manufacturing Practice/ GMP), της υποβολής πλήρους ειδοποίησης μέσω της πύλης γνωστοποίησης καλλυντικών προϊόντων (Cosmetic Product Notification Portal/ CPNP) και της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών στις αρχές. Τα προϊόντα που περιέχουν ΝΜ πρέπει να κοινοποιούνται έξι μήνες πριν από τη διάθεσή τους στην αγορά. Στην περίπτωση καλλυντικών προϊόντων που περιέχουν ΝΜ ως συστατικά, είναι επιτακτική ανάγκη να τονιστεί ευδιάκριτα η παρουσία τους. Τα ονόματα των συστατικών ΝΜ θα πρέπει να ακολουθούνται από τον όρο «nano» που περικλείεται σε παρενθέσεις (58, 59).

Στην οδηγία για την αξιολόγηση ασφαλείας των ΝΜ στα καλλυντικά της SCCS το 2019, τονίζεται η ανάγκη για ενδελεχή αξιολόγηση της ασφαλείας των ΝΜ που χρησιμοποιούνται στα καλλυντικά λόγω πιθανών αλλαγών στις φυσικοχημικές ιδιότητες, τη βιοκινητική συμπεριφορά και τις τοξικολογικές επιπτώσεις σε νανοκλίμακα. Οι προδιαγραφές του υλικού όπως η κατανομή μεγέθους σωματιδίων, η διαλυτότητα και η ανθεκτικότητα είναι ζωτικής σημασίας για τον προσδιορισμό του. Η αξιολόγηση της έκθεσης εστιάζει στην εκτίμηση της τοπικής και συστηματικής έκθεσης μέσω της δερματικής, της στοματικής οδού και της εισπνοής. Η έλλειψη τυποποιημένων πλαισίων για την αξιολόγηση της ασφαλείας που βασίζονται αποκλειστικά σε εναλλακτικές μεθόδους απαιτεί προσέγγιση κατά περίπτωση. Σε περιπτώσεις ανεπαρκών δεδομένων, οι αξιολογητές κινδύνου μπορεί να εξετάσουν το ενδεχόμενο εφαρμογής πρόσθετων παραγόντων αβεβαιότητας για την αξιολόγηση της ασφαλείας (60).

Το 2021 στην έκθεση της επιτροπής προς το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο σχετικά με τη χρήση νανοϋλικών στα καλλυντικά, υποδεικνύεται η ανάγκη για πιθανές αναθεωρήσεις στον ορισμό των νανοϋλικών, βελτιώσεις στη διαδικασία κοινοποίησης, ενίσχυση της επιστημονικής αξιολόγησης ασφάλειας και εξέταση της ψηφιακής επισήμανσης για τη βελτίωση της πληροφόρησης των καταναλωτών (61).

3.5 NANOTEΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ

Η νανοτεχνολογία έχει επηρεάσει σημαντικά τη βιομηχανία καλλυντικών, με το 76% των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας που κατατέθηκαν την τελευταία δεκαετία να είναι ειδικά αφιερωμένα σε εφαρμογές καλλυντικών. Η αγορά καλλυντικών έχει παρουσιάσει σταθερή ανάπτυξη, κατά μέσο όρο περίπου 4,5% ετησίως τις τελευταίες δύο δεκαετίες, ακόμη και σε δύσκολες οικονομικές συνθήκες. Για να παραμείνουν ανταγωνιστικές σε αυτή τη δυναμική αγορά, οι εταιρείες, οι ανεξάρτητοι υποψήφιοι και τα πανεπιστήμια επενδύουν ολοένα και περισσότερο στην έρευνα και την καινοτομία. Οι Ηνωμένες Πολιτείες ηγούνται της παγκόσμιας αγοράς στην κυκλοφορία προϊόντων καλλυντικών, ακολουθούμενη από την Κίνα, αντανακλώντας ένα παρόμοιο μοτίβο στις πατέντες νανοτεχνολογίας για ενισχυτικά διείσδυσης στο δέρμα. Τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας στον τομέα των καλλυντικών επικεντρώνονται κυρίως στην αντιμετώπιση επαναλαμβανόμενων δερματικών προβλημάτων χρησιμοποιώντας νανοτεχνολογία για την ενίσχυση της διαδερμικής απορρόφησης βιοδραστικών συστατικών και περιστασιακά τη βελτίωση της σταθερότητας. Οι συνήθεις στόχοι περιλαμβάνουν τη θεραπεία της ακμής, την αντιμετώπιση της υπερμελάγχρωσης, την ανάπτυξη αντηλιακών, αντιγηραντικών διαλυμάτων, αντιοξειδωτικών σκευασμάτων και τη βελτίωση της ενυδάτωσης του δέρματος (62). Ο αντίκτυπος των νανοσωματιδίων επεκτείνεται όπως φαίνεται, σε δερματολογικές εφαρμογές, όπου τα συστήματα παροχής ενεργών συστατικών που βασίζονται στη νανοτεχνολογία παρουσιάζουν ενισχυμένη διείσδυση στο δέρμα, παρατεταμένη απελευθέρωση και ικανότητα στόχευσης συγκεκριμένων κυτταρικών και υποκυτταρικών τμημάτων. Αυτό υπόσχεται την επανάσταση στη θεραπεία διαφόρων δερματικών διαταραχών. Επιπλέον, η βιομηχανία των καλλυντικών είναι έτοιμη για

ουσιαστικές αλλαγές στην αντίληψη του κοινού, χάρη στις δυνατότητες που παρέχει η νανοτεχνολογία. Αυτό το πεδίο παρουσιάζει αξιοσημείωτες ευκαιρίες για έρευνα και εμπορικές προσπάθειες (63).

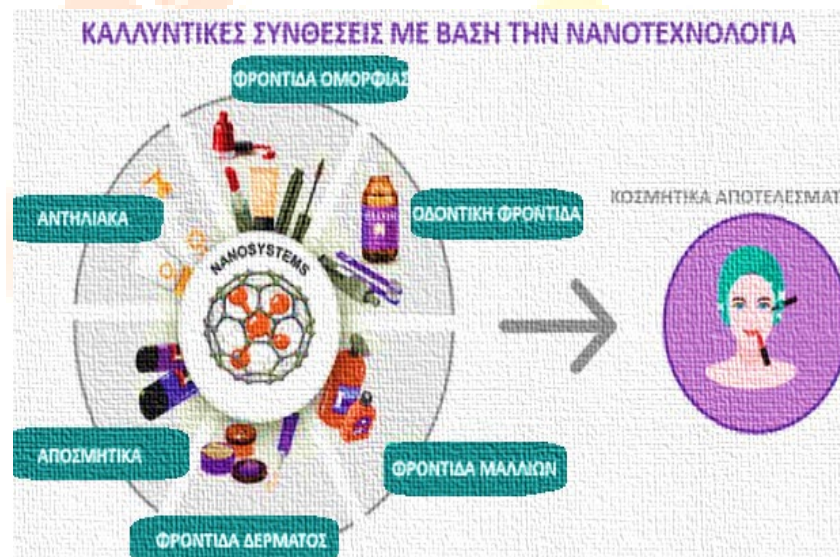
Η νανοτεχνολογία έχει φέρει επανάσταση στη βιομηχανία καλλυντικών, εισάγοντας καινοτόμες συνθέσεις με αισθητικά και θεραπευτικά οφέλη. Αυτή η πρόοδος περιλαμβάνει διάφορους μηχανισμούς παροχής, συμπεριλαμβανομένων συστημάτων νανοφορέων λιπιδίων, πολυμερών ή μεταλλικών νανοσωματιδίων, νανοκάψουλες, δενδριμερή και νανοσπόγγους. Καθένας από αυτούς τους φορείς διαθέτει ξεχωριστές ιδιότητες, επιτρέποντας αυξημένη φόρτωση δραστικών ουσιών, ενισχυμένη απορρόφηση και βελτιωμένη καλλυντική αποτελεσματικότητα (64).

Τα νανο-καλλυντικά βρίσκουν εκτεταμένες εφαρμογές στην περιποίηση του δέρματος, των μαλλιών, των νυχιών, των χειλιών και των δοντιών (65, 64). Συμβάλλουν στην υγιή επιδερμίδα, στην αναζωογόνηση, στην ενίσχυση του κολλαγόνου και στην αποκατάσταση των ζωτικών πεπτιδίων. Επιπλέον, αντιμετωπίζουν προβλήματα όπως η αντιγήρανση, η υπερμελάγχρωση και η ενυδάτωση. Στην περιποίηση των μαλλιών, τα νανο-καλλυντικά βοηθούν στην επισκευή, την αποκατάσταση και την περιποίηση. Τα προϊόντα περιποίησης χειλιών ενισχύουν την αισθητική εμφάνιση και παρέχουν προστασία, ενώ η περιποίηση των νυχιών και του στόματος εστιάζεται στην ενδυνάμωση και την προστασία από μικροβιακές λοιμώξεις (64). Τα σύγχρονα αντηλιακά, με νανοσωματίδια ZnO ή TiO₂ νανο-μεγέθους, προσφέρουν βελτιωμένη καλλυντική όψη χωρίς συμβιβασμούς στην αποτελεσματικότητα. Τα νανογαλακτώματα, που χαρακτηρίζονται από εξαιρετικά λεπτά σωματίδια, αναδεικνύονται ως πολύτιμα συστατικά σε προϊόντα περιποίησης δέρματος και συστήματα ελεγχόμενης χορήγησης, ιδιαίτερα σε αποσμητικά, αντηλιακά και προϊόντα περιποίησης μαλλιών. Τα γαλακτώματα νανο-μεγέθους, χρησιμοποιούνται ευρέως, ειδικά σε τύπους νερού σε λάδι (w/o), σε διάφορα καλλυντικά όπως προϊόντα περιποίησης δέρματος και μαλλιών (63).

Τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά των νανοϋλικών τα καθιστούν ιδανικούς φορείς για καλλυντική εφαρμογή, επιτρέποντας παρατεταμένη συγκράτηση, βαθύτερη διείσδυση και στοχευμένη δράση (47). Καταξιωμένες εταιρείες στη βιομηχανία καλλυντικών, συμπεριλαμβανομένων των Estee Lauder, Dior, L'Oreal και Procter & Gamble, έχουν ενσωματώσει τη νανοτεχνολογία στις σειρές προϊόντων τους (64).

Μέχρι στιγμής, υπάρχουν 903 νανο-καλλυντικά προϊόντα από 276 εταιρείες σε 31 χώρες, γεγονός που υποδηλώνει την ευρεία υιοθέτηση της νανοτεχνολογίας στα καλλυντικά (64). Η ενσωμάτωση νανοϋλικών σε σκευάσματα έχει φέρει επανάσταση στη βιομηχανία, προσφέροντας βελτιωμένη αποτελεσματικότητα και ικανοποίηση των καταναλωτών. Αυτή η τάση είναι πιθανό να συνεχιστεί καθώς τα νανο-καλλυντικά γίνονται όλο και πιο δημοφιλή στην αγορά προσωπικής φροντίδας (65).

Η συγχώνευση νανοτεχνολογίας και καλλυντικών υπόσχεται πολλά για το μέλλον της βιομηχανίας. Αξιοποιώντας τη νανοτεχνολογία, τα καλλυντικά έχουν εξελιχθεί πέρα από την απλή αισθητική βελτίωση, προσφέροντας πλέον θεραπευτικά οφέλη (66). Αυτή η πρόοδος υπογραμμίζει τον κεντρικό ρόλο που παίζει η νανοτεχνολογία στη διαμόρφωση της βιομηχανίας καλλυντικών του 21ου αιώνα (65).



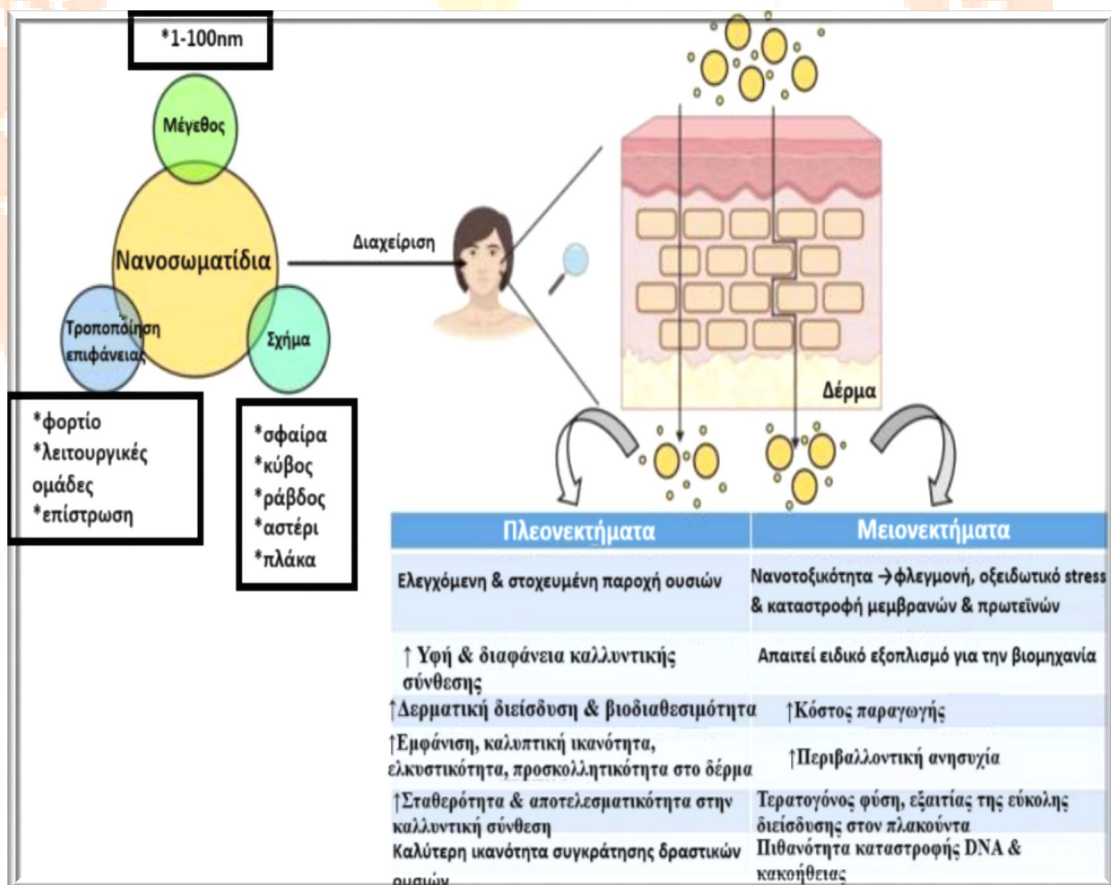
Εικόνα 3.3 – Εφαρμογές των νανο-καλλυντικών

3.6 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ / ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

Τα καλλυντικά που βασίζονται στη νανοτεχνολογία προσφέρουν πλεονεκτήματα όπως παρατεταμένη αποτελεσματικότητα, ενισχυμένη βιοδιαθεσιμότητα και βελτιωμένη αισθητική εμφάνιση. Η ενσωμάτωση νανοσωματιδίων σε καλλυντικά προϊόντα δεν αλλάζει τις εγγενείς ιδιότητες των καλλυντικών, αλλά ενισχύει την υφή, την κάλυψη και την πρόσφυσή τους στο δέρμα (65).

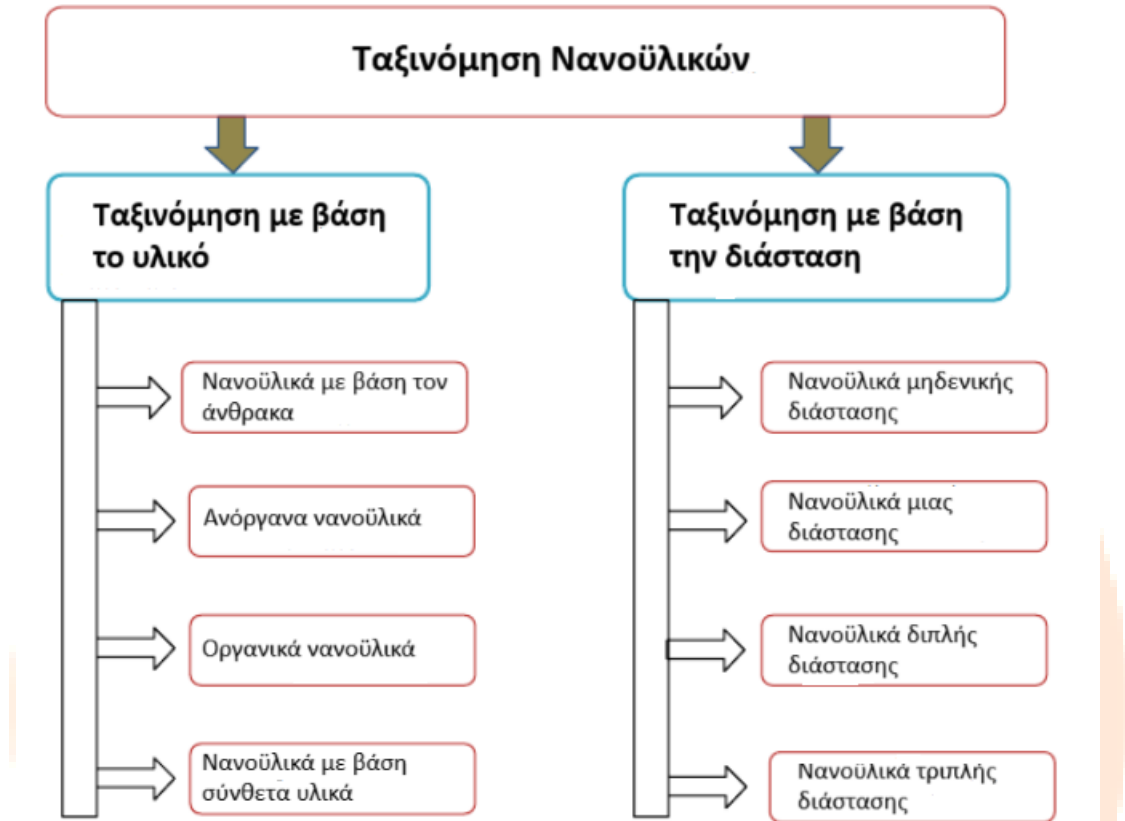
Τα πλεονεκτήματα της χρήσης NP στα καλλυντικά προϊόντα συνοψίζονται παρακάτω (47, 49, 65, 45, 67, 68, 64, 46, 59, 69, 70):

- Ενίσχυση διαδερμικής χορήγησης δραστικών ουσιών και βιοδιαθεσιμότητας,
- Σταθερότητα συστατικών που είναι ασταθή π.χ. λόγω οξείδωσης ή ενθυλάκωση πτητικών ουσιών για την καθυστέρηση της εξάτμισής τους,
- Ελεγχόμενη και στοχευμένη αποδέσμευση ουσιών,
- Αυξημένη φυσικοχημική σταθερότητα και αποτελεσματικότητα του καλλυντικού προϊόντος,
- Αυξημένη προστασία από την UV ακτινοβολία,
- Βελτιωμένη υφή και οπτική διαφάνεια του προϊόντος π.χ. αντηλιακά προϊόντα,
- Καλύτερη εμφάνιση, καλυπτική ικανότητα, προσκόλληση πάνω στο δέρμα και εισαγωγή νέων χρωματικών στοιχείων,
- Αυξημένη διατήρηση των δραστικών ουσιών στο δέρμα.



Εικόνα 3.4 – Η συνολική δράση των νανοσωματιδίων στα καλλυντικά

3.7 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΝΑΝΟΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ



Εικόνα 3.5 - Σχηματικό διάγραμμα με τη βασική ταξινόμηση των νανοϋλικών

Τα νανοϋλικά μπορούν να κατηγοριοποιηθούν με βάση διάφορα κριτήρια, όπως η διάσταση, η μορφολογία, η κατάσταση και η χημική σύνθεση. Η ταξινόμηση επηρεάζεται επίσης από το εύρος μεγεθών τους, που συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 1 και 100 νανόμετρα. Με βάση αυτά τα χαρακτηριστικά, τα NM μπορούν περαιτέρω να χωριστούν σε τέσσερις κατηγορίες: μηδενικά (0D), μονοδιάστατα (1D), δισδιάστατα (2D) και τρισδιάστατα (3D) υλικά. Κάθε κατηγορία περιλαμβάνει συγκεκριμένους τύπους νανοϋλικών με διακριτές ιδιότητες και δομές (71). Τα μηδενικών διαστάσεων νανοσωματίδια είναι σημειακά σωματίδια, ενώ τα μονοδιάστατα νανοϋλικά έχουν τουλάχιστον μία διάσταση μεγαλύτερη από τη νανοκλίμακα. Τα δισδιάστατα νανοϋλικά έχουν δύο διαστάσεις μεγαλύτερες από τη νανοκλίμακα και συχνά έχουν

δομές σαν πλάκες. Τα τρισδιάστατα νανοϋλικά έχουν και τις τρεις διαστάσεις μεγαλύτερες από 100 νανόμετρα, αλλά τα συστατικά τους είναι μικρότερα από 100 νανόμετρα σε μέγεθος και γενικά είναι μη πορώδη. Παραδείγματα τρισδιάστατων νανοϋλικών περιλαμβάνουν νανοςύνθετα υλικά και δέσμες νανοϊνών (72).

Στον τομέα των καλλυντικών, τα νανοϋλικά παρουσιάζουν ποικίλη ταξινόμηση με βάση τη σύνθεση και τη δομή τους, αντανakλώντας τις ποικίλες εφαρμογές τους σε προϊόντα περιποίησης δέρματος και προσωπικής περιποίησης. Παρακάτω στην εικόνα φαίνεται μια κατηγοριοποίηση των νανοϋλικών με βάση τα καλλυντικά προϊόντα.



Εικόνα 3.6 – Ταξινόμηση νανοϋλικών

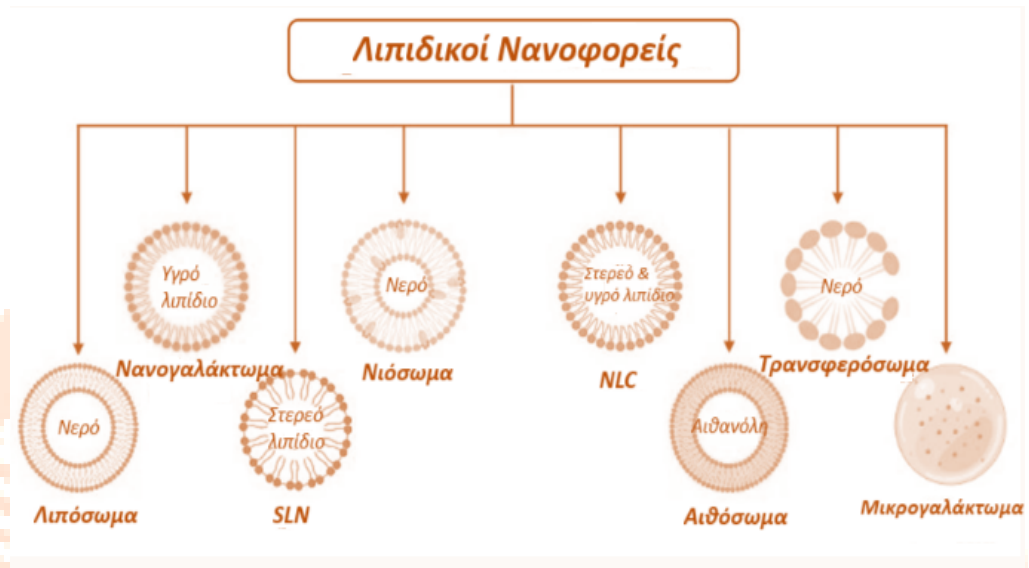
Συγκεκριμένα, τα οργανικά νανοςωματίδια κατέχουν το επίκεντρο, τα οποία κατηγοριοποιούνται περαιτέρω σε λιπιδικά νανοςωματίδια και πολυμερή νανοςωματίδια. Τα λιπιδικά νανοςωματίδια διακλαδίζονται σε συστήματα κυστιδίων, που περιλαμβάνουν λιποσώματα, νιοσώματα, εθοσώματα κ.ά., γνωστά για τις ικανότητές τους ενθυλάκωσης και απελευθέρωσης. Ταυτόχρονα, τα μη κυστιδικά λιπιδικά νανοςωματίδια, συμπεριλαμβανομένων των νανοςωματιδίων στερεών λιπιδίων (SLN), των νανοδομημένων λιπιδικών φορέων (NLC) και των νανογαλακτωμάτων, προσφέρουν εναλλακτικές λύσεις σε καλλυντικά σκευάσματα.

Από την άλλη πλευρά, τα μη οργανικά νανοσωματίδια έχουν επίσης σημαντικό αντίκτυπο, χωρισμένα σε κατηγορίες με βάση το μέταλλο και τον άνθρακα. Τα νανοσωματίδια με βάση το μέταλλο διαθέτουν νανοσωματίδια χρυσού και αργύρου, αναγνωρισμένα για τις μοναδικές ιδιότητές τους που συμβάλλουν στις καλλυντικές καινοτομίες. Από την άλλη πλευρά, τα νανοσωματίδια με βάση τον άνθρακα, όπως οι νανοσωλήνες και το φουλερένιο, φέρνουν τα διακριτικά τους χαρακτηριστικά.

Στα επόμενα κεφάλαια θα αναφερθούμε στις κατηγορίες αναλυτικότερα.



4. ΛΙΠΙΔΙΚΑ ΝΑΝΟΣΥΣΤΗΜΑΤΑ (LIPID-BASED NANOSYSTEMS)



Εικόνα 4.1 – Λιπιδικά νανο-συστήματα

Τα νανοσυστήματα που βασίζονται σε λιπίδια αντιπροσωπεύουν ένα ευρύ φάσμα δομών με ποικίλες αρχιτεκτονικές, προσφέροντας ευελιξία στο σχεδιασμό με βάση τα επιλεγμένα συστατικά στοιχεία και τις μεθόδους παραγωγής. Η αρχιτεκτονική του νανοσυστήματος μπορεί να διαφέρει σημαντικά, συμβάλλοντας σε ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών. Υπάρχουν διάφορα είδη και κατηγορίες στη συγκεκριμένη ομάδα, όπως τα νανογαλακτώματα και κυστίδια όπως λιποσώματα, αιθοσώματα, νιοσώματα. Επιπλέον, περιλαμβάνουν στερεά λιπιδικά νανοσωματίδια (solid lipid nanoparticles/ SLN), λιπιδικοί νανοφορείς (nanostructured lipid carriers/ NLC), κυβοσώματα και άλλα. Κάθε ένα από αυτά τα συστήματα εμφανίζει μοναδικές ιδιότητες και πλεονεκτήματα, συμβάλλοντας στην ευελιξία και την εφαρμογή τους σε διαφορετικά περιβάλλοντα (73).

4.1 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΚΥΣΤΙΔΙΩΝ (VESICULAR SYSTEMS)

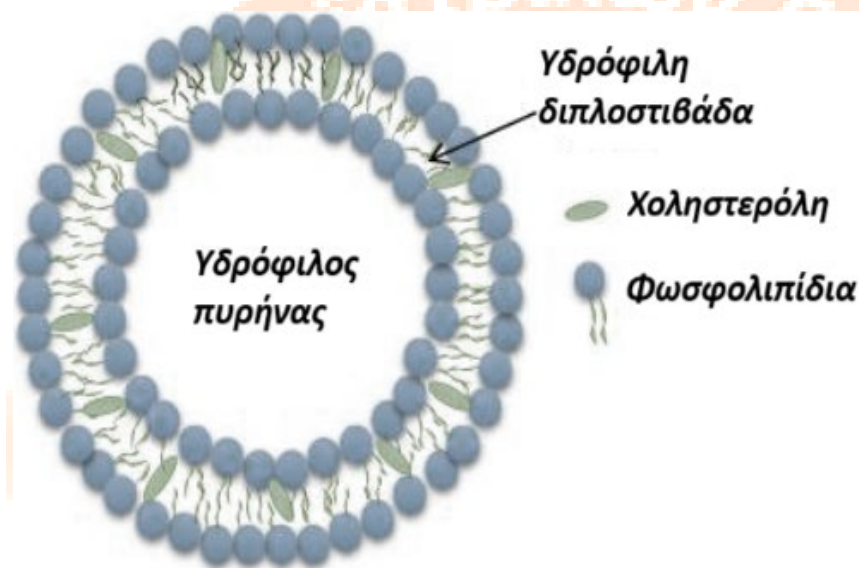
Τα συστήματα κυστιδίων είναι μια κατηγορία νανοφορέων που αποτελούνται από αμφίφιλα μόρια, που επιδεικνύουν την ικανότητα αυτοσυναρμολόγησης υπό συγκεκριμένες συνθήκες. Αυτά τα συστήματα παρουσιάζουν μια εξαιρετικά οργανωμένη δομή ικανή να ενθυλακώνει τόσο λιπόφιλες όσο και υδρόφιλες ενώσεις. Μια τέτοια οργάνωση προσφέρει βελτιωμένη μεταφορά και προστασία των ενώσεων, εκτός από την ελεγχόμενη και με ακρίβεια στοχευμένη απελευθέρωση (74).

4.1.1 ΛΙΠΟΣΩΜΑΤΑ (LIPOSOMES)

Τα λιποσώματα ήταν από τα πρώτα κολλοειδή συστήματα κυστιδίων που διερευνήθηκαν για την αποτελεσματική παροχή ουσιών στο δέρμα (75). Το 1963, ο Bangham δημοσίευσε την πρωτοποριακή εργασία του για τα λιποσώματα, σηματοδοτώντας την έναρξη μιας επαναστατικής προσέγγισης για τη χορήγηση φαρμάκων. Ωστόσο, μόλις στις αρχές της δεκαετίας του 1980 οι Mezei και Gulasekharan απέδειξαν την αποτελεσματικότητα των λιποσωμάτων στην τοπική χορήγηση φαρμάκων (76, 66). Η αντιγηραντική κρέμα «Capture» από τον Dior το 1986, αποτελεί την ενσωμάτωση των λιποσωμάτων στη βιομηχανία των καλλυντικών (63, 66).

Τα λιποσώματα είναι περίπλοκες φυσαλιδώδεις δομές, παρουσιάζουν σφαιρικό σχήμα και αποτελούνται από μία ή πολλαπλές ομόκεντρες λιπιδικές διπλές στιβάδες που αποτελούνται από χοληστερόλη και φωσφολιπίδια (74, 77, 67), όπως η φωσφατιδυλοχολίνη, μαζί με φωσφατιδυλαιθανολαμίνη, σφιγγολιπίδια, γλυκολιπίδια και στερόλες (78). Συγκεκριμένα, τα κύρια αυτά συστατικά, δηλαδή τα φωσφολιπίδια (φωσφατιδυλοχολίνη ή λεκιθίνη, φωσφατιδυλαιθανολαμίνη ή κεφαλίνη, φωσφατιδυλοσερίνη, φωσφατιδυλινοσιτόλη και φωσφατιδυλογλυκερόλη) και η χοληστερόλη συμβάλλουν στη βιοσυμβατότητα, την βιοαποικοδόμηση και στη μη

τοξική φύση των λιποσωμάτων. Η ομοιότητα των φωσφολιπιδίων με τις βιολογικές μεμβράνες και η σταθεροποιητική δράση της χοληστερόλης ενισχύουν την αλληλεπίδρασή τους με μοριακούς στόχους (73) και επιτρέπει στα λιποσώματα να διεισδύσουν αποτελεσματικά στον επιδερμικό φραγμό. Αυτή η διείσδυση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη απορρόφηση της ουσίας στην επιδερμίδα, προάγοντας την παρατεταμένη απελευθέρωση και τη χαμηλότερη συστηματική απορρόφηση (79). Επιπλέον, αυτή η σύνθεση προστατεύει τα ενεργά συστατικά από τη μεταβολική αποδόμηση και επιτρέπει την ελεγχόμενη απελευθέρωση (67).



Εικόνα 4.2 –
Λιπόσωμα

Το μέγεθος τους κυμαίνεται από 20 nm έως μερικές εκατοντάδες μικρόμετρα, με τα λιποσώματα να ταξινομούνται ως μονοστρωματικά ή πολυστρωματικά κυστίδια. (76, 78). Οι σταθερές, ελασματοειδείς δομές των λιποσωμάτων σχηματίζονται αυθόρμητα όταν τα λιπίδια έρχονται σε επαφή με μια υδατική φάση. Ανάλογα με τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά, τα μόρια της ουσίας μπορούν να ενθυλακωθούν στον υδατικό χώρο για υδρόφιλες ενώσεις ή να παρεμβληθούν στη λιπιδική διπλοστιβάδα για λιπόφιλες ενώσεις (80). Ενώ μοιράζονται παρόμοιες χημικές, φυσικές και θερμοδυναμικές ιδιότητες με τα συμβατικά λιποσώματα, τα νανολιποσώματα διαθέτουν ένα ξεχωριστό πλεονέκτημα στο μικρότερο μέγεθος σωματιδίων τους, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη αναλογία επιφάνειας προς όγκο (81). Το μέγεθος και η μορφολογία των λιποσωμάτων μπορούν να ελεγχθούν κατά την παρασκευή και οι ιδιότητές τους ποικίλλουν ανάλογα με τη λιπιδική σύνθεση. Το μέγεθος είναι ένας κρίσιμος παράγοντας που επηρεάζει

τους χρόνους κυκλοφορίας στο αίμα. Τα μεγαλύτερα λιποσώματα παρουσιάζουν μειωμένη διείσδυση μέσω της κεράτινης στιβάδας (80).



Ως προς τον αριθμό των διπλών στιβάδων, τα λιποσώματα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως μονοστρωματικά κυστίδια (ULVs) ή πολυστρωματικά κυστίδια (MLVs). Περαιτέρω ταξινόμηση των ULV βασίζεται στο μέγεθός τους, κάνοντας διάκριση μεταξύ μικρών μονοστρωματικών κυστιδίων (SUV), μεγάλων μονοστρωματικών κυστιδίων (LUVs) και γιγαντιαίων μονοστρωματικών κυστιδίων (GUVs). Η ευελιξία στο σχήμα και το μέγεθος προκύπτει από τις διαφορετικές διαδικασίες προετοιμασίας και τις μεταβλητές της διαδικασίας που εμπλέκονται στη σύνθεση λιποσωμάτων (74). Επιπλέον, τα νανολιποσώματα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε διάφορους τύπους με βάση τα ειδικά χαρακτηριστικά και τις εφαρμογές τους, προσφέροντας μοναδικά πλεονεκτήματα και λειτουργίες στις ποικίλες εφαρμογές τους: (α) Λιποσώματα ευαίσθητα στο pH: αυτά τα λιποσώματα ανταποκρίνονται σε αλλαγές στο εξωτερικό pH. Οι διακυμάνσεις στα επίπεδα του pH μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχή της λιπιδικής σύνθεσης των λιποσωμάτων, (β) Συμβατικά λιποσώματα: αποτελώντας ένα στρώμα λιπιδίου με θετικά και αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια μαζί με χοληστερόλη, τα συμβατικά λιποσώματα σχεδιάζονται με προσκόλληση στον υδατικό πυρήνα, (γ) Ανοσολιποσώματα: είναι εξοπλισμένα με μόρια αντισωμάτων στην επιφάνειά τους, ενισχύοντας την ειδικότητα και τη συγγένειά τους για στοχευμένα κύτταρα ή ιστούς, (δ) Κατιονικά λιποσώματα: διαθέτοντας θετικά φορτισμένα λιπίδια ή φωσφολιπίδια στη δομή τους, τα κατιονικά

λιποσώματα μπορούν να αλληλεπιδράσουν αποτελεσματικά με νουκλεϊκά οξέα και ενώσεις που φέρουν αρνητικό φορτίο. Αυτή η αλληλεπίδραση διευκολύνεται μέσω μιας απλής διαδικασίας ανάμειξης, (ε) Λιποσώματα μακράς κυκλοφορίας: αυτά τα λιποσώματα χρησιμοποιούν συνθετικά πολυμερή, γλυκοπρωτεΐνες, ολιγοσακχαρίτες και πολυσακχαρίτες για να δημιουργήσουν ένα υδρόφιλο στρώμα στην επιφάνειά τους. Αυτή η τροποποίηση συμβάλλει στην παρατεταμένη κυκλοφορία των λιποσωμικών συστατικών μέσα στο σώμα, καθιστώντας τα πολύτιμα στα συστήματα χορήγησης φαρμάκων (81).

Τρεις μηχανισμοί περιγράφουν τη διείσδυση των λιποσωμάτων στο δέρμα (79):

1. Πλευρική διάχυση στην κεράτινη στιβάδα, που διευκολύνεται από την παρόμοια μοριακή δομή των λιποσωμάτων με τα ενδογενή λιπίδια του δέρματος.
2. Διαδερμική οσμωτική διαβάθμιση που δημιουργείται από την ενυδάτωση με αποτέλεσμα την έλξη των λιποσωμάτων στην επιδερμίδα.
3. Διείσδυση μέσω των τριχοσημηματογόνων μονάδων.

Όταν εφαρμόζονται τοπικά, τα λιποσώματα συνδέονται με τις κυτταρικές μεμβράνες, απελευθερώνοντας το περιεχόμενό τους στα κύτταρα. Αυτό όχι μόνο εξασφαλίζει στοχευμένη παροχή σε συγκεκριμένα κύτταρα, αλλά διατηρεί επίσης τη δραστηριότητα για μεγάλο χρονικό διάστημα (82). Στα αξιοσημείωτα πλεονεκτήματα περιλαμβάνονται η υψηλή φόρτιση φαρμάκου, η μείωση της τοξικότητας, η βελτιωμένη σταθερότητα, η ενισχυμένη βιοδιαθεσιμότητα και η αυξημένη βιοσυμβατότητα. Η ενσωμάτωση χοληστερόλης ενισχύει περαιτέρω την ακαμψία της διπλής στιβάδας, τη σταθερότητα των κυστιδίων και διατηρεί την απελευθέρωση εγκλεισμένων υλικών (83). Εξαιτίας της σύνθεσής τους, συμβάλλουν στο δερματικό φραγμό. Αυτό καθιστά τα λιποσώματα στρατηγική επιλογή για την ενίσχυση της λιπιδικής σύνθεσης της κεράτινης στιβάδας, τη μείωση της απώλειας νερού και τη διευκόλυνση της παροχής λιπόφιλων ουσιών όπως βιταμίνες (π.χ. Α και Ε) και αντιοξειδωτικά (π.χ. λυκοπένιο) στο δέρμα. Η ενθυλάκωση βιταμινών και αντιοξειδωτικών σε λιποσώματα, όχι μόνο παρέχει προστασία από το εξωτερικό περιβάλλον, αλλά επίσης ενισχύει τις φυσικοχημικές ιδιότητες των ενθυλακωμένων μορίων, ιδιαίτερα την υδατοδιαλυτότητά τους. Αυτό το χαρακτηριστικό κάνει τα λιποσώματα μια δημοφιλή επιλογή σε προϊόντα περιποίησης δέρματος με ενυδατικές

και αντιγηραντικές ενδείξεις. (74). Η φωσφατιδυλοχολίνη, βασικό συστατικό των λιποσωμάτων, βρίσκει ευρεία χρήση σε διάφορες συνθέσεις περιποίησης δέρματος, όπως κρέμες ενυδάτωσης και προϊόντα περιποίησης μαλλιών, όπως σαμπουάν και μαλακτικά, λόγω των μαλακτικών ιδιοτήτων της (67).

Ενώ τα νανολιποσώματα προσφέρουν προστασία σε ενθυλακωμένες ενώσεις εντός του υδατικού πυρήνα ή της διπλοστιβάδας και επιτρέπουν την ελεγχόμενη απελευθέρωση σε στοχευμένες θέσεις, η εγγενής ευκαμψία και ευθραυστότητα των λιποσωμικών μεμβρανών, σε συνδυασμό με την οξείδωση των ακόρεστων λιπαρών οξέων, μπορεί να οδηγήσει σε ταχεία αποσταθεροποίηση. Ωστόσο, η προσθήκη αντιοξειδωτικών παραγόντων, όπως οι ανθοκυανίνες, και η εφαρμογή επικάλυψης χρησιμοποιώντας βιοπολυμερή, παρουσιάζουν αποτελεσματικές στρατηγικές για την ενίσχυση της σταθερότητας των νανολιποσωμάτων (84).

Συνοπτικά, η ικανότητά τους να μιμούνται βιολογικές μεμβράνες, να ενισχύουν τη διείσδυση, να χρησιμεύουν ως τοπικές αποθήκες παρέχοντας παρατεταμένη απελευθέρωση δραστικών ουσιών, να ελαχιστοποιούν τη συστηματική απορρόφηση, να ενεργούν ως ενισχυτές διείσδυσης και να προσφέρουν ελεγχόμενες διαδερμικές θέσεις χορήγησης, τα καθιστούν υποσχόμενους υποψηφίους για διαδερμική χορήγηση ουσιών (80). Ένα αξιοσημείωτο πλεονέκτημα των νανολιποσωμάτων είναι η ικανότητά τους να παράγονται χρησιμοποιώντας φυσικά και οικονομικά συστατικά σε βιομηχανική κλίμακα (85).

Παρά την ευρεία εξερεύνηση και την κλινική χρήση σε διάφορους τομείς, τα λιποσώματα αντιμετωπίζουν περιορισμούς που σχετίζονται με την οξείδωση των φωσφολιπιδίων, την παρουσία οργανικών διαλυτών στη σύνθεση, την κακή σταθερότητα αποθήκευσης, τη διαρροή φαρμάκου, την ταχεία συστηματική κάθαρση και την περιορισμένη ευελιξία. Ως απάντηση, καινοτομίες και τροποποιήσεις στη σύνθεση των λιποσωμάτων οδήγησαν στην ανάπτυξη νέων γενιών κυστικών συστημάτων, αντιμετωπίζοντας αυτά τα μειονεκτήματα και διευρύνοντας τις δυνατότητες τους (73).

4.1.2 ΤΡΑΝΣΦΕΡΟΣΩΜΑΤΑ (TRANSFERSOMES)



Τα συμβατικά λιποσώματα, αν και πολλά υποσχόμενα για τη χορήγηση ουσιών, αντιμετωπίζουν συχνά προκλήσεις όσον αφορά την αποτελεσματική διείσδυση στο δέρμα. Για να αντιμετωπίσουν αυτόν τον περιορισμό, οι ερευνητές έχουν τροποποιήσει τις λιποσωματικές συνθέσεις, οδηγώντας στην ανάπτυξη παραμορφώσιμων λιποσωμάτων, γνωστών επίσης ως ελαστικά λιποσώματα ή τρανσφεροσώματα (83). Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, οι Cevc και Blume πρωτοστάτησαν στην τροποποίηση των δομών λιποσωμικών διπλοστιβάδων εισάγοντας ενεργοποιητές άκρων (edge activators), δημιουργώντας έτσι κυστίδια που διαθέτουν υψηλότερη αποτελεσματικότητα παγίδευσης και ανώτερη δυνατότητα διείσδυσης στο δέρμα (86).

Εικόνα 4.4- Γενική δομή και σύνθεση συμβατικών λιποσωμάτων και τρανσφεροσωμάτων, καθώς και απεικόνιση των μηχανισμών διαδερμικής διείσδυσης

Αποτελούμενα από έναν υδατικό πυρήνα που περιβάλλεται από μια διπλοστιβάδα λιπιδίου και επιφανειοδραστικά που χρησιμεύουν ως ενεργοποιητές άκρων, τα τρανσφεροσώματα παρουσιάζουν μια μοναδική δυνατότητα παραμόρφωσης που τα διαφοροποιεί από τις συμβατικές λιποσωμικές δομές. Οι ενεργοποιητές άκρων

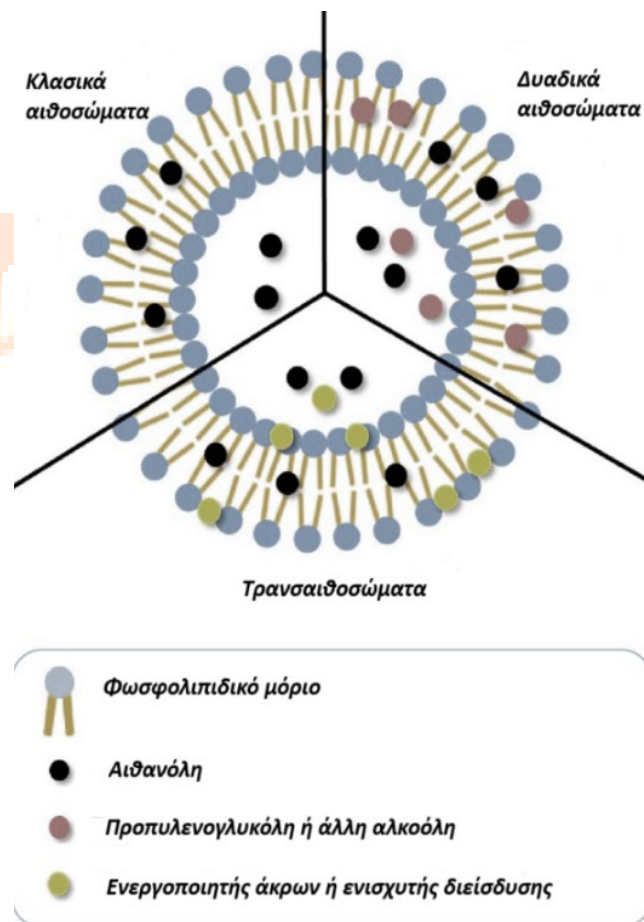
διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην παραμόρφωση των τρανσφεροσωμάτων, επιτρέποντάς τους να πλοηγούνται μέσω των ενδοκυτταρικών λιπιδίων της κεράτινης στιβάδας (74). Ο ενεργοποιητής άκρων είναι ένας επιφανειοδραστικός παράγοντας μονής αλυσίδας, ο οποίος μειώνει την τάση διεπιφάνειας, αποσταθεροποιεί τις διπλές στιβάδες λιπιδίων και δημιουργεί υπερ-παραμορφώσιμα κυστίδια. Οι συνήθεις ενεργοποιητές άκρων περιλαμβάνουν χολικό νάτριο (sodium cholate), δεοξυχολικό νάτριο (sodium deoxycholate), διάφορα Spans (55, 66, 84), Tweens (20, 55, 84), γλυκυρριζινικό δικάλιο (dipotassium glycyrrhizinate) και πολυσορβικό οξύ (polysorbic acid) (73). Η επιλογή ενός ενεργοποιητή άκρων βασίζεται σε εκτιμήσεις της αποτελεσματικότητας παγίδευσης, της ελαστικότητας και της τιμής υδρόφιλης/λιπόφιλης ισορροπίας (HLB). Για παράδειγμα, μελέτες προτείνουν ότι το Tween 80 προσδίδει μεγαλύτερη ευελιξία στα κυστίδια σε σύγκριση με το Span 80 (87).

Η μεγάλη ακτίνα καμπυλότητας της επιλεγμένης επιφανειοδραστικής ουσίας διαταράσσει την οργάνωση της διπλής στιβάδας, προσδίδοντας την ελαστικότητα στη δομή των κυστιδίων. Δύο κρίσιμες παράμετροι διέπουν τη δερματική διέλευση των τρανσφεροσωμάτων: η ευελιξία και ο συντελεστής κατανομής του ενεργού ωφέλιμου φορτίου. Ο κύριος μηχανισμός περιλαμβάνει παθητική διείσδυση μέσω της κεράτινης στιβάδας που οδηγείται από την οσμωτική δύναμη, γνωστή ως δύναμη ενυδάτωσης. Η οσμωτική βαθμίδα που δημιουργείται από τη χαμηλότερη περιεκτικότητα σε νερό της κεράτινης στιβάδας (15%) σε σύγκριση με την περιεκτικότητα άλλων επιδερμικών στιβάδων (75%) διευκολύνει τη διέλευση των τρανσφεροσωμάτων (88).

Οι εξελίξεις στα τρανσφεροσώματα, που χαρακτηρίζονται από τη μοναδική τους σύνθεση, την ικανότητα παραμόρφωσής τους και τις εφαρμογές τους στην διείσδυση ουσιών, αποτελούν μια πολλά υποσχόμενη οδό για την υπέρβαση των προκλήσεων στα νανοσυστήματα. Εξακολουθούν όμως, να υπάρχουν προκλήσεις όσον αφορά το υψηλό κόστος παραγωγής, τις διαδικασίες κλιμάκωσης, την αποδόμηση των φωσφολιπιδίων, την περιορισμένη αποφρακτική χορήγηση και τις πιθανές επιπτώσεις στην ελαστικότητα των κυστιδίων λόγω της υδρόφοβης ενθυλάκωσης (73).

4.1.3 ΑΙΘΟΣΩΜΑΤΑ (ETHOSOMES)

Μετά την εισαγωγή των τρανσφεροσωμάτων, οι Touitou et al. διεξήγαγαν έρευνα που οδήγησε στην ανακάλυψη των αιθοσωμάτων, ενός χαρακτηριστικού λιπιδικού φυσαλιδώδους συστήματος. Η ανάπτυξη των αιθοσωμάτων προήλθε από την ανάγκη να ξεπεραστούν οι περιορισμοί των παραδοσιακών λιποσωμάτων, συμπεριλαμβανομένου του μικρότερου μεγέθους, της χαμηλότερης αποτελεσματικότητας παγίδευσης και του αρνητικού δυναμικού ζήτα (89).



Εικόνα 4.5 - Σχηματική αναπαράσταση των διαφορετικών τύπων αιθοσωματικών συστημάτων

Τα αιθοσώματα παρουσιάζουν μια μοναδική σύνθεση που τα ξεχωρίζει στη σφαίρα των συστημάτων χορήγησης φαρμάκων. Αποτελούμενα από αιθανόλη, φωσφολιπίδια και νερό, τα αιθοσώματα επιδεικνύουν χαρακτηριστικές ιδιότητες που ενισχύουν την αποτελεσματικότητά τους. Αυτά τα λιπιδικά κυστίδια μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε κλασικά, δυαδικά (binary) και τρανσαιθοσώματα (transethosomes) με βάση την περιεκτικότητά τους σε αλκοόλη (89). Τα κλασικά αιθοσώματα αντιπροσωπεύουν μια αξιοσημείωτη τροποποίηση των παραδοσιακών λιποσωμάτων, που διαθέτουν σύνθεση που αποτελείται από φωσφολιπίδια, υψηλή συγκέντρωση αιθανόλης (έως 45% w/w) και νερό. Αυτά τα αιθοσώματα έχουν επιδείξει υπεροχή έναντι των κλασικών

λιποσωμάτων στη διαδερμική χορήγηση ουσιών, που αποδίδεται στο μικρότερο μέγεθος, το αρνητικό ζ-δυναμικό και την υψηλότερη αποτελεσματικότητα παγίδευσης. Συγκεκριμένα, τα κλασικά αιθοσώματα παρουσιάζουν ενισχυμένα προφίλ διείσδυσης στο δέρμα και σταθερότητας σε σύγκριση με τα λιποσωμικά αντίστοιχα, καθιστώντας τα, μια πολλά υποσχόμενη πρόοδο στην τεχνολογία χορήγησης φαρμάκων (90).



Η εξέλιξη συνεχίστηκε με την εισαγωγή των δυαδικών αιθοσωμάτων από τους Zhou et al. Αυτή η καινοτομία περιλαμβάνει την ενσωμάτωση ενός άλλου τύπου αλκοόλης, όπως η προπυλενογλυκόλη (PG) ή η ισοπροπυλική αλκοόλη (IPA), στην κλασική σύνθεση αιθοσώματος. Τα δυαδικά αιθοσώματα στοχεύουν να αξιοποιήσουν τα πλεονεκτήματα των κλασικών αιθοσωμάτων, ενώ εισάγουν πρόσθετες ιδιότητες που σχετίζονται με την επιλεγμένη αλκοόλη. Οι Song et al. το 2012, αναφέρουν για πρώτη φορά τα τρανσαιθοσώματα, τα οποία διατηρούν τα βασικά συστατικά των κλασικών αιθοσωμάτων και εισάγουν στον τύπο τους μια επιπλέον ένωση, όπως έναν ενισχυτή διείσδυσης ή έναν ενεργοποιητή άκρων (επιφανειοδραστικό). Ο στόχος είναι η συγχώνευση των ευνοϊκών χαρακτηριστικών των κλασικών αιθοσωμάτων και των τρανσφεροσωμάτων σε μια ενιαία φόρμουλα, καταλήγοντας στα τρανσαιθοσώματα (90).

Εικόνα 4.6 - Γενική δομή και σύνθεση αιθοσωμάτων και τρανσαιθοσωμάτων, καθώς και απεικόνιση των μηχανισμών διαδερμικής διείσδυσης.

Χάρη στα ενισχυμένα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά τους, συμπεριλαμβανομένης της σταθερότητας και της αποτελεσματικότητας ενθυλάκωσης, τα αιθοσώματα

αποδεικνύονται αποτελεσματικά για την μεταφορά και την ελεγχόμενη, στοχευμένη στους ιστούς χορήγηση λιπόφιλων, υδρόφιλων και αμφίφιλων ουσιών στα βαθύτερα στρώματα του δέρματος. Πειράματα *in vitro* διαδερμικής διείσδυσης έχουν δείξει σημαντικά υψηλότερη διείσδυση ουσιών, όπως η τοκοφερόλη, μέσω του δέρματος όταν χρησιμοποιούνται αιθωσώματα ως φορέας χορήγησης της ουσίας (91).

Το «φαινόμενο της αιθανόλης» είναι ένας κρίσιμος μηχανισμός, που περιλαμβάνει τη διασπορά της αιθανόλης σε μεσοκυττάρια λιπίδια, αλλάζοντας την πυκνή ευθυγράμμιση της κυτταρικής λιπιδικής στιβάδας. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη λιπιδική ρευστότητα και μείωση της δομικής πυκνότητας της λιπιδικής πολυστιβάδας. Στη συνέχεια, εμφανίζεται το «φαινόμενο των αιθωσμάτων», που χαρακτηρίζεται από την ελατότητα και τη σύντηξη αυτών των νανοκυστιδίων με τα λιπίδια του δέρματος, δημιουργώντας νέα μονοπάτια για ενισχυμένη διείσδυση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εναπόθεση και την απελευθέρωση των ενθυλακωμένων ουσιών στα βαθιά στρώματα του δέρματος (77, 92).

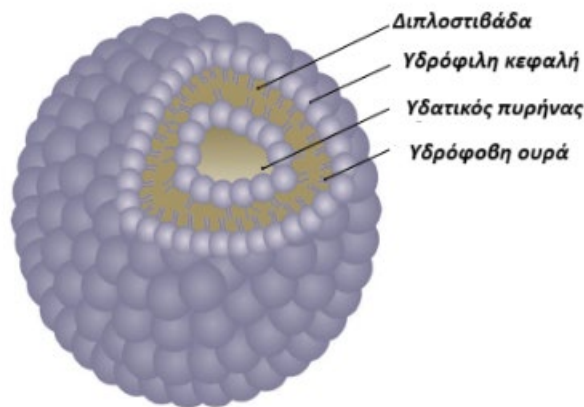
Τα αιθωσώματα έχουν συγκεντρώσει σημαντική προσοχή στις καλλυντικές εφαρμογές, ιδιαίτερα στην αντιμετώπιση ζητημάτων όπως η τριχόπτωση, η ακμή και η υπερμελάγχρωση του δέρματος (93).

4.1.4 ΝΙΟΣΩΜΑΤΑ (NIOSOMES)

Τα νιοσώματα που εισήχθησαν αρχικά στη δεκαετία του 1970 από τη L'Oréal για καλλυντικούς σκοπούς, κέρδισαν την προσοχή και αυτό που ξεκίνησε αρχικά ως μια σημαντική ανακάλυψη στη βιομηχανία καλλυντικών επεκτάθηκε σύντομα στις φαρμακευτικές επιστήμες, τοποθετώντας τα νιοσώματα ως πολλά υποσχόμενα συστήματα χορήγησης φαρμάκων (94, 95, 96, 97). Τα νιοσώματα είναι αυτοσυναρμολογούμενες δομές που σχηματίζονται από μη ιονικά επιφανειοδραστικά και παρουσιάζουν μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική λύση στα λιποσώματα, αντιμετωπίζοντας προκλήσεις στην παραγωγή μεγάλης κλίμακας, την αποστείρωση και τη φυσική σταθερότητα. Σε αντίθεση με τα λιποσώματα, τα νιοσώματα

χρησιμοποιούν άμεσα διαθέσιμες και οικονομικά αποδοτικές πρώτες ύλες, καθιστώντας τα ιδιαίτερα ελκυστικά για διάφορες εφαρμογές (96).

Η δομή των νιοσωμάτων μπορεί να είναι είτε μονοστρωματική είτε πολυστρωματική, ανάλογα με την επιλεγμένη μέθοδο παρασκευής (92). Αυτά τα κυστίδια, που αποτελούνται από χοληστερόλη και μη ιονικά τασιενεργά, παρουσιάζουν ένα σύστημα αυτοσυναρμολόγησης που χαρακτηρίζεται από μια υδρόφιλη ομάδα κεφαλής και μία



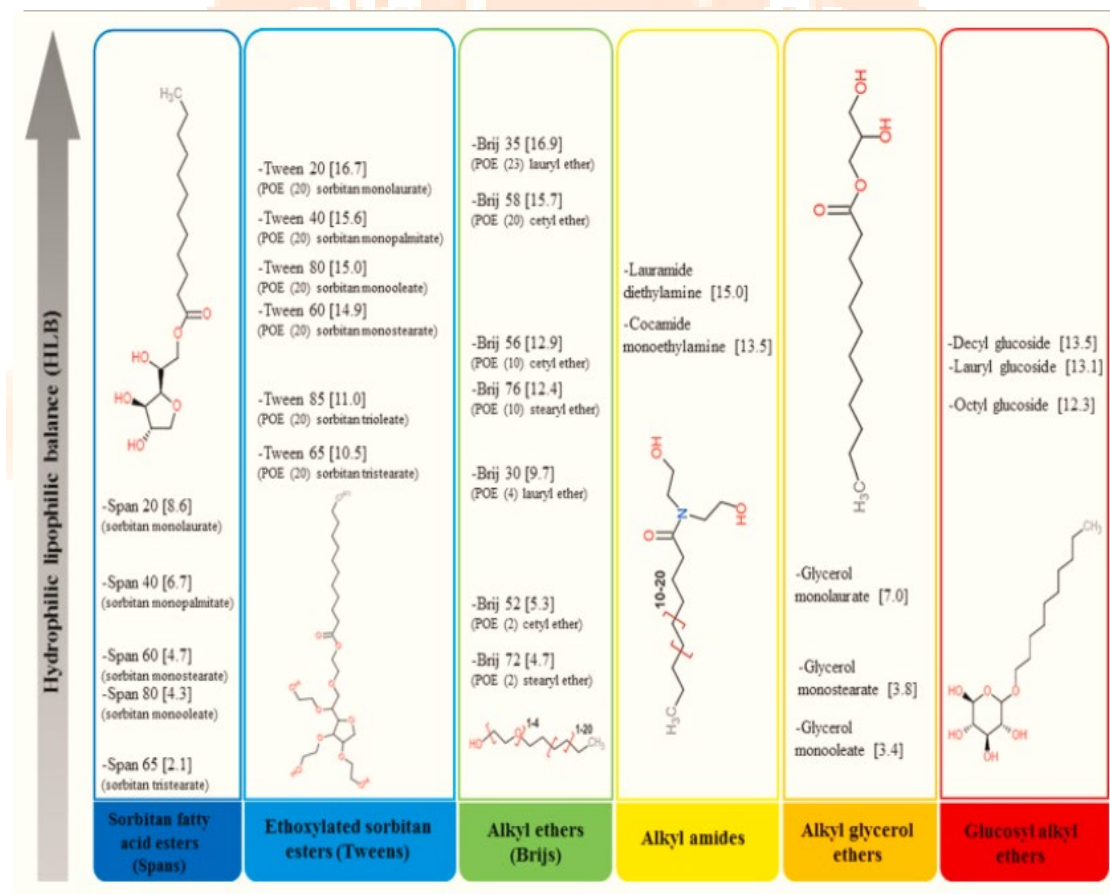
έως δύο υδρόφοβες αλκυλομάδες. Αυτή η μοναδική δομή επιτρέπει στα νιοσώματα να παγιδεύουν τόσο υδρόφιλα όσο και υδρόφοβα μόρια μέσα στα κυστίδια τους, παρουσιάζοντας μια ευέλικτη πλατφόρμα για τη χορήγηση της ουσίας (98).

Εικόνα 4.7 - Απεικόνιση δομής ενός νιοσώματος

Η κατανόηση των θεμελιωδών συστατικών και η επίδρασή τους στη σταθερότητα της σύνθεσης είναι ζωτικής σημασίας. Τα βασικά συστατικά των νιοσωμάτων περιλαμβάνουν μη ιοντικά επιφανειοδραστικά, μέσα ενυδάτωσης και λιπίδια όπως η χοληστερόλη. Η προτίμηση για μη ιονικά επιφανειοδραστικά προέρχεται από το χαμηλότερο δυναμικό ερεθισμού τους. Αυτά τα επιφανειοδραστικά, που αποτελούνται από πολικά και μη πολικά τμήματα, παρουσιάζουν υψηλή διεπιφανειακή δραστηριότητα. Η επιλογή τους καθοδηγείται από επιθυμητές ιδιότητες όπως η σταθερότητα, η συμβατότητα, η μη τοξικότητα και λειτουργίες όπως η διαλυτοποίηση, η διαβροχή και η ενίσχυση της διαπερατότητας. Συγκεκριμένα, τα μη ιονικά τασιενεργά αναστέλλουν την p-γλυκοπρωτεΐνη, ενισχύοντας τη βιοδιαθεσιμότητα ορισμένων ουσιών (99).

Διάφορες ιδιότητες των μη ιονικών επιφανειοδραστικών επηρεάζουν τη σύνθεση νιοσώματος, όπως (α) η υδρόφιλη-λιπόφιλη ισορροπία (Hydrophilic-Lipophilic

Balance/ HLB), που επηρεάζει τη σταθερότητα και την απόδοση του σκευάσματος, (β) το μήκος της αλυσίδας και το μέγεθος της ομάδας υδρόφιλης κεφαλής, που επηρεάζουν τη συναρμολόγηση της επιφανειοδραστικής ουσίας σε κυστίδια, καθώς επίσης και το σχήμα και το μέγεθος των κυστιδίων, (γ) η επίδραση της θερμοκρασίας, που επηρεάζει τη συναρμολόγηση της επιφανειοδραστικής ουσίας στα κυστίδια, προκαλώντας αλλαγές στο σχήμα των κυστιδίων, (δ) η κρίσιμη παράμετρος διαμόρφωσης (Critical Packing Parameter/ CPP), που προβλέπει τον τύπο σχηματισμού κυστιδίων με βάση τον όγκο της υδρόφοβης ομάδας του επιφανειοδραστικού, την περιοχή της υδρόφιλης ομάδας κεφαλής και το μήκος της αλκυλικής αλυσίδας (99, 100).



Εικόνα 4.8 - Τα πιο κοινά μη ιονικά επιφανειοδραστικά που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή νιοσωμάτων

Ένα άλλο συστατικό που επηρεάζει σημαντικά τις ιδιότητες των νιοσωμάτων είναι η χοληστερόλη, που αλληλεπιδρά με μη ιονικά τασιενεργά, επηρεάζοντας τις φυσικές ιδιότητες και τη δομή των κυστιδίων. Η παρουσία του στη διπλοστιβάδα των κυστιδίων επηρεάζει την αποτελεσματικότητα παγίδευσης, τον χρόνο αποθήκευσης, την απελευθέρωση και τη σταθερότητα. Η χοληστερόλη ενισχύει τη σταθερότητα της

διπλής στιβάδας επηρεάζοντας τη θερμοκρασία μετάβασης. Η ποσότητα της προστιθέμενης χοληστερόλης εξαρτάται από την τιμή HLB της επιφανειοδραστικής ουσίας, με τις υψηλότερες τιμές HLB να απαιτούν αυξημένη χοληστερόλη για να αντισταθμίσει τις μεγαλύτερες ομάδες κεφαλής (99, 100).

Η ενσωμάτωση αιθέριων ελαίων και αντιοξειδωτικών στα νιοσώματα βελτιώνει περαιτέρω τη διαλυτότητα και τη διαπερατότητα του δέρματος, καλύπτοντας τις απαιτήσεις της βιομηχανίας καλλυντικών (95). Τα αιθέρια έλαια, ιδιαίτερα τα τερπένια, είναι βασικά συστατικά των σκευασμάτων νιοσώματος, δρώντας ως ενισχυτές διείσδυσης διαταράσσοντας τη δομή της κεράτινης στιβάδας. Τα αιθέρια έλαια συμβάλλουν επίσης στην αυξημένη ελαστικότητα του νιοσώματος, οδηγώντας σε βελτιωμένη διαδερμική χορήγηση φαρμάκου. Για παράδειγμα, η προσθήκη αιθέριων ελαίων όπως το έλαιο λεμονιού, το γαρυφαλέλαιο και το έλαιο ευκαλύπτου ενισχύει σημαντικά τη διαδερμική κατανομή σε σύγκριση με τα ελεύθερα νιοσώματα (101).

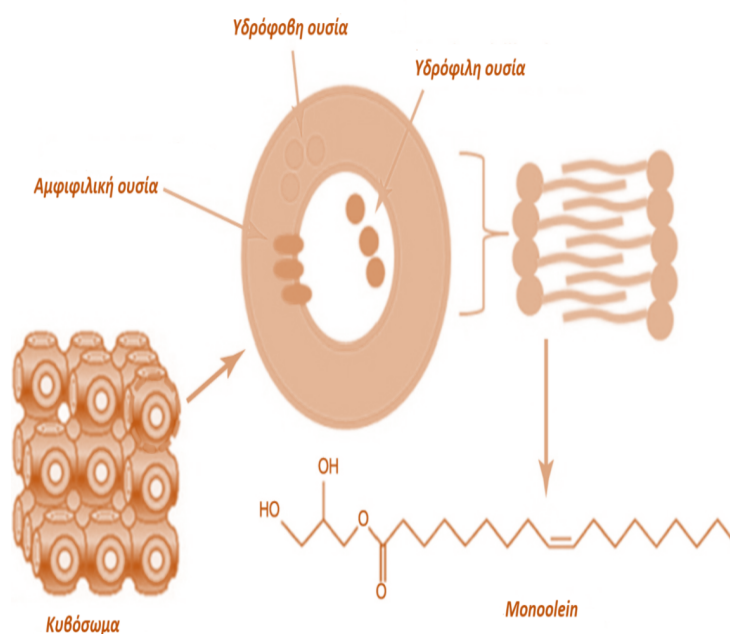
Τα νιοσώματα αντιπροσωπεύουν ένα πολλά υποσχόμενο σύστημα χορήγησης ουσιών με πολλά πλεονεκτήματα και η συνεχής έρευνα στοχεύει στην αντιμετώπιση προκλήσεων, καθιστώντας τα ένα πολύτιμο εργαλείο σε φαρμακευτικές και καλλυντικές εφαρμογές. Τα πλεονεκτήματα των νιοσωμάτων έναντι των συμβατικών συστημάτων χορήγησης περιλαμβάνουν ενισχυμένη χημική σταθερότητα, οσμωτική δραστηριότητα, μεγαλύτερη διάρκεια ζωής, ευκολία τροποποίησης της επιφάνειας, μειωμένη τοξικότητα, συμβατότητα, βιοαποδομησιμότητα, ευελιξία στην ενθυλάκωση και των δύο τύπων φαρμάκων, βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα και καταλληλότητα για διάφορες οδούς χορήγησης (102).

Για την αντιμετώπιση των εγγενών προκλήσεων που σχετίζονται με τα νιοσώματα, όπως η σύντηξη, η συσσωμάτωση και η διαρροή ουσιών κατά την αποθήκευση, έχει προκύψει μια νέα και αποτελεσματική λύση με τη μορφή προνιοσωμάτων (proniosomes). Αυτό το σύστημα φορέα προσφέρει ενισχυμένη φυσική και χημική σταθερότητα, ξεπερνώντας τους περιορισμούς που παρατηρούνται σε άλλα φυσαλιδώδη συστήματα χορήγησης ουσιών. Τα προνιοσώματα, είτε σε άνυδρη κατάσταση ελεύθερης ροής είτε ως υγροί κρύσταλλοι με σύσταση σαν πήκτωμα, αποτελούνται από έναν υδατοδιαλυτό φορέα επικαλυμμένο με τασιενεργά που σχηματίζουν νιοσώμα. Η ευελιξία των προνιοσωμάτων τους επιτρέπει να

ανασυσταθούν εύκολα με μια υδατική φάση πριν από τη χορήγηση ή να ενυδατωθούν σχηματίζοντας σταθερά νιοσωμικά κυστίδια (103).

4.1.5 ΚΥΒΟΣΩΜΑΤΑ (CUBOSOMES)

Τα συστήματα λυοτροπικών υγρών κρυστάλλων (Lyotropic liquid crystal/ LLC), που προκύπτουν από την αυτοσυναρμολόγηση αμφίφιλων λιπιδικών μορίων, έχουν συγκεντρώσει σημαντική προσοχή στις εφαρμογές χορήγησης ουσιών λόγω της ικανότητάς τους να σχηματίζουν δομές υψηλής τάξης. Μεταξύ αυτών, τα κυβοσώματα ξεχωρίζουν, τοποθετημένα μεταξύ ελασματοειδών, εξαγωνικών και αμφι-συνεχών κυβικών φάσεων, παρουσιάζοντας μια μοναδική δομή που μοιάζει με κηρήθρα επηρεασμένη από τη μοριακή κρυσταλλογραφία (104). Αυτές οι τρισδιάστατες δομές, που κυμαίνονται από 10 έως 500 nm σε μέγεθος σωματιδίων, παρασκευάζονται μέσω της αυτοσυναρμολόγησης λιπιδίων και επιφανειοδραστικών ουσιών σε προκαθορισμένες αναλογίες, σε συνδυασμό με νερό (105, 66).



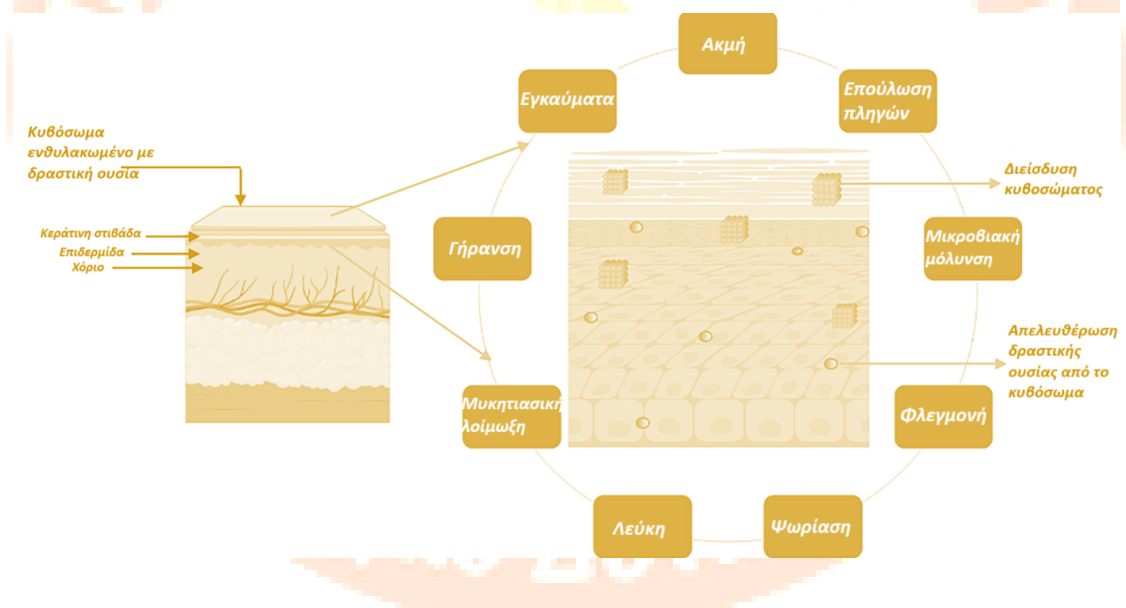
Εικόνα 4.9 – Μεμβρανική σύσταση κυβοσωμάτων με διαφορετικές μεθόδους φόρτωσης φαρμάκου.

Αυτή η καινοτόμος διαμόρφωση περιλαμβάνει κανάλια νερού που χωρίζονται από συνεχείς διπλές στιβάδες λιπιδίων, παρέχοντας ένα σταθερό

περιβάλλον για την ενθυλάκωση της ουσίας. Τυπικά, τα κυβοσώματα κατασκευάζονται χρησιμοποιώντας ένα βιοαποικοδομήσιμο συστατικό λιπιδίου, με το μονοελαϊκό γλυκερύλιο (glyceryl monooleate) να είναι μια κοινή επιλογή, μαζί με ένα επιφανειοδραστικό που χρησιμεύει ως σταθεροποιητής (106). Αυτή η περίπλοκη

διάταξη, που όπως αναφέρθηκε, δημιουργεί δύο εσωτερικά υδατικά κανάλια, παρέχει μια ευέλικτη πλατφόρμα για την ενθυλάκωση διαφόρων βιοδραστικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένων χημικών φαρμάκων, πεπτιδίων και πρωτεϊνών (107).

Ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά που κάνουν τα κυβοσώματα να ξεχωρίζουν είναι η θερμοδυναμική τους σταθερότητα, διασφαλίζοντας την ακεραιότητα του συστήματος φορέα. Αυτή η σταθερότητα, σε συνδυασμό με τις συγκολλητικές ιδιότητες των κυβοσωμάτων, τα καθιστά κατάλληλα για διάφορες οδούς χορήγησης στην παροχή φαρμάκου. Η ικανότητα ενθυλάκωσης υδρόφιλων, υδρόφοβων και αμφίφιλων ουσιών ενισχύει περαιτέρω την ευελιξία των κυβοσωμάτων ως φορείς φαρμάκων. Τα κυβοσώματα προσφέρουν ένα μοναδικό πλεονέκτημα στην ελεγχόμενη απελευθέρωση των ουσιών. Η κυψελοειδής δομή παρέχει ένα περίπλοκο δίκτυο που επιτρέπει την ακριβή ρύθμιση της κινητικής απελευθέρωσης της ουσίας. Αυτή η ικανότητα ελεγχόμενης απελευθέρωσης είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτιστοποίηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων και την ελαχιστοποίηση των παρενεργειών (107).



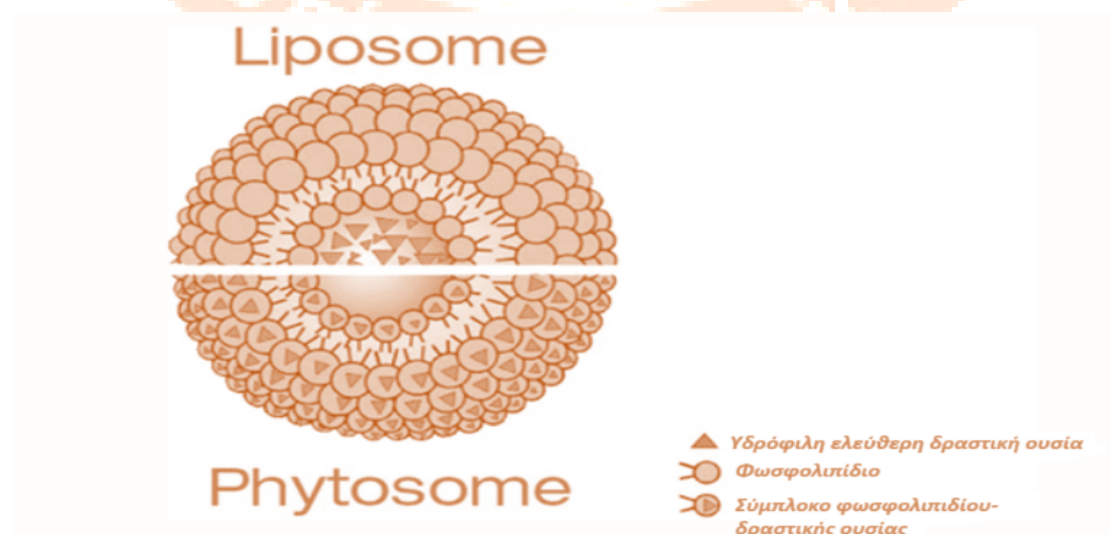
Εικόνα 4.10 - Η σημασία των κυβοσωμάτων στην περιποίηση του δέρματος και αναπαράσταση της δομικής τους ομοιότητας με τα στρώματα του δέρματος

Τα χαρακτηριστικά των κυβοσωμάτων, η δομική τους συμβατότητα με το δέρμα και η δυνατότητά τους για βελτιωμένη διείσδυση, τα καθιστούν υποσχόμενους υποψηφίους για την προώθηση της τοπικής χορήγησης ουσιών στα καλλυντικά. Η δομική

ομοιότητα των κυβωμάτων με τα στρώματα του δέρματος και η εμφάνισή τους σε νανοκλίμακα συμβάλλουν στους ενισχυμένους ρυθμούς διείσδυσής τους. Τα κυβωσώματα στον τομέα των καλλυντικών βρίσκουν εφαρμογές στην αντιγήρανση, ενθυλακώνοντας πεπτίδια, καθώς και στη διαχείριση της ακμής, όταν φέρουν αντιβακτηριακούς παράγοντες όπως η τρικλοζάνη και τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα (104). Επιπλέον, τα κυβωσώματα δρουν ως σταθεροποιητές σε γαλακτώματα. Η ικανότητά τους να διατηρούν τη σταθερότητα των γαλακτωμάτων είναι ιδιαίτερα πολύτιμη στις καλλυντικές συνθέσεις, διασφαλίζοντας ένα σταθερό και αξιόπιστο προϊόν για τους τελικούς χρήστες (78).

4.1.6 ΦΥΤΟΣΩΜΑΤΑ (PHYTOSOMES)

Τα φυτοσώματα, μια πατενταρισμένη τεχνολογία νανοφορέων, συνδυάζουν φυτικές ενώσεις με φυσικά φωσφολιπίδια όπως η φωσφατιδυλογολίνη. Σε αντίθεση με τα λιποσώματα, τα φυτοσώματα περιλαμβάνουν μια αντίδραση μεταξύ των πολικών λειτουργικών ομάδων των φυτικών ενώσεων και της πολικής κεφαλής των φωσφολιπιδίων, σχηματίζοντας μια ενσωματωμένη δομή μεμβράνης (74). Αυτός ο ομοιοπολικός δεσμός συμβάλλει στη σταθερότητα των φυτοσωμάτων και την αντοχή έναντι της ενζυμικής αποικοδόμησης, καθιστώντας τα πιο ανθεκτικά από τα λιποσώματα, ιδιαίτερα σε εφαρμογές περιποίησης δέρματος όπου απορροφώνται πιο εύκολα (74, 108).



Εικόνα 4.11 – Η μοριακή οργάνωση του φυτοσώματος σε σύγκριση με του λιποσώματος

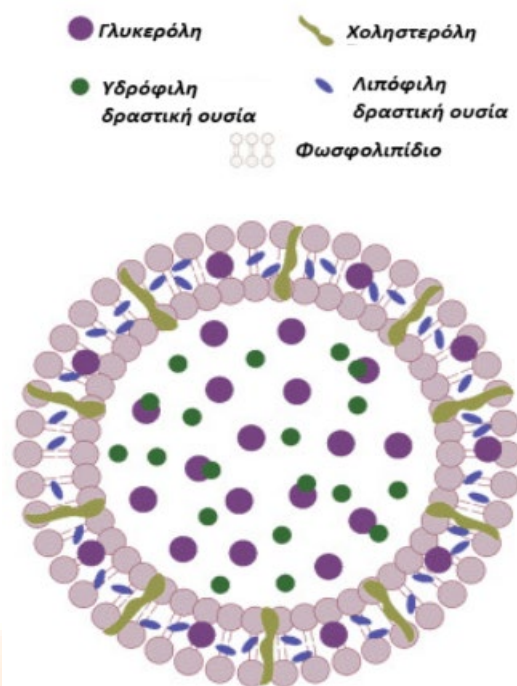
Αντιπροσωπεύουν ένα καινοτόμο σύστημα σχεδιασμένο για την παροχή εκχυλισμάτων βοτάνων, που φιλοξενεί μια ποικιλία βιοενεργών φυτικών ενώσεων, όπως φλαβονοειδή, γλυκοσίδες, τερπενοειδή, πτητικά έλαια, τανίνες και λιπίδια. Αυτοί οι ευέλικτοι φορείς έχουν επιδείξει καλλυντικές δυνατότητες όταν είναι φορτωμένοι με διάφορα φυτικά συστατικά. Οι καλλυντικές εφαρμογές των φυτοσωμάτων επεκτείνονται στην ενυδάτωση του δέρματος, στην αποκατάσταση της ισορροπίας των ενζύμων και του pH, στη βελτίωση της δομής του κολλαγόνου του δέρματος, στην αναζωογόνηση των κυττάρων (64).

Σε εφαρμογές επούλωσης πληγών, τα φυτοσώματα έχουν δείξει αξιοσημείωτη αποτελεσματικότητα. Ενισχύουν τις επουλωτικές ιδιότητες των φυτοχημικών ουσιών, τόσο σε μοντέλα *in vivo* όσο και *in vitro*, σε τραύματα εκτομής και τομής, βρίσκοντας έτσι προσεγγίσεις στη φροντίδα του τραύματος και την αναγέννηση των ιστών (108). Η κερσετίνη (quercetin), ένα φλαβονοειδές με αξιοσημείωτες αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιμικροβιακές ιδιότητες, αντιμετωπίζει προκλήσεις στη σταθερότητα και τη διείσδυση του δέρματος. Τα φυτοσώματα που είναι φορτωμένα με κερσετίνη αντιμετωπίζουν αυτούς τους περιορισμούς, επιδεικνύοντας αποτελεσματικότητα στη μείωση των φλεγμονωδών αντιδράσεων που προκαλούνται από την υπερϊώδη ακτινοβολία (74). Γενικά, τα φυτοσώματα παρουσιάζουν ανώτερη βιοδιαθεσιμότητα και ταχύτερη απορρόφηση σε σύγκριση με τα λιποσωμικά αντίστοιχα, καθιστώντας τα μια προτιμώμενη επιλογή για την παροχή εκχυλισμάτων βοτάνων σε καλλυντικά σκευάσματα (64).

4.1.7 ΓΛΥΚΕΡΟΣΩΜΑΤΑ (GLYCEROSOMES)

Τα γλυκεροσώματα που εισήχθησαν από τους Manca et al., αντιπροσωπεύουν μια καινοτόμο προσέγγιση για την ενίσχυση της παροχής φαρμάκου για τοπική χορήγηση. Πρόκειται για μια τροποποιημένη εκδοχή των συμβατικών λιποσωμάτων και αντιπροσωπεύουν μια αξιοσημείωτη πρόοδο που στοχεύει στην ενίσχυση των

διαδερμικών εφαρμογών (109). Τα γλυκεροσώματα περιλαμβάνουν τροποποίηση της ρευστότητας της λιποσωμικής διπλοστιβάδας ενσωματώνοντας υψηλές συγκεντρώσεις γλυκερόλης (10-30%, v/v). Η γλυκερόλη, μια ευρέως αποδεκτή ένωση για τοπική χορήγηση, εισάγεται κατά τον σχηματισμό κυστιδίων χρησιμοποιώντας διάφορα



φωσφολιπίδια, και αυτοί οι φορείς μπορεί να περιλαμβάνουν πρόσθετα, όπως η χοληστερόλη (110). Η μεγαλύτερη ρευστότητα της διπλοστιβάδας των λιπιδίων του γλυκεροσώματος προτείνεται ως βασικός παράγοντας που συμβάλλει στην ενισχυμένη απόδοσή τους στη διαδερμική χορήγηση των ουσιών. Τα γλυκεροσώματα προσφέρουν επίσης οικονομικά πλεονεκτήματα επιτρέποντας τη χρήση λιγότερο ακριβών και επεξεργασμένων φυτικών υλικών, χωρίς να διακυβεύεται η αποτελεσματικότητα διείσδυσης της ουσίας (111).

Εικόνα 4.12 – Απεικόνιση δομής γλυκεροσώματος

Η επιλογή των φωσφολιπιδίων σε σκευάσματα γλυκεροσώματος βρέθηκε να έχει ελάχιστη επίδραση στις ιδιότητές τους, με την ποσότητα της γλυκερίνης να είναι ο κύριος παράγοντας επιρροής. Η αύξηση της συγκέντρωσης γλυκερίνης επηρέασε θετικά τη σταθερότητα, το μέγεθος και την κατανομή του γλυκεροσώματος σε διαφορετικά στρώματα του δέρματος. Αυτή η ενίσχυση αποδίδεται στην ενυδάτωση της κεράτινης στιβάδας από τη γλυκερόλη, διευκολύνοντας τη φωσφολιπιδική οδό των κυστιδίων μέσω του δέρματος (109).

4.1.8 ΥΑΛΟΥΡΟΣΩΜΑΤΑ (HYALUROSOMES)

Τα υαλουροσώματα εισήχθησαν, όπως και τα γλυκεροσώματα, από τους Manca et al. το 2014, και διερευνήθηκαν περαιτέρω σε μεταγενέστερες μελέτες. Αυτά τα νανοκυτίδια συνδυάζουν τις πλεονεκτικές ιδιότητες μεταφοράς ουσιών των λιποσωμάτων με τις ικανότητες επιδιόρθωσης ιστών που είναι εγγενείς στο υαλουρονικό νάτριο, με αποτέλεσμα ένα νέο και πολλά υποσχόμενο σύστημα χορήγησης ουσιών (112).

Τα υαλουροσώματα αποκλίνουν από τα παραδοσιακά λιποσώματα ενσωματώνοντας υαλουρονικό νάτριο εντός της διπλοστιβάδας φωσφολιπιδίου αντί να επικαλύπτουν απλώς την επιφάνεια. Το υαλουρονικό νάτριο, ένας φυσικός υδατοδιαλυτός πολυσακχαρίτης που παράγεται συχνά από βακτήρια, είναι γνωστός για το ρόλο του στην αναγέννηση του δέρματος και στην επούλωση πληγών. Όταν ενσωματώνεται στη διπλοστιβάδα των φωσφολιπιδίων κατά το στάδιο της ενυδάτωσης, ενισχύει τη λειτουργικότητα των υαλουροσωμάτων, ξεχωρίζοντας από τα συμβατικά λιποσωμικά συστήματα (111). Επιπλέον, οι εγγενείς αντιγηραντικές επιδράσεις του υαλουρονικού νατρίου, συμπεριλαμβανομένης της ικανότητας να μειώνει τις ελεύθερες ρίζες, της αποκατάστασης του δέρματος, της επούλωσης πληγών και της ενυδάτωσης του δέρματος, το καθιστούν πολύτιμο πλεονέκτημα στις καλλυντικές συνθέσεις. Πολυάριθμες μελέτες έχουν τονίσει τη δυνατότητα αντιγήρανσης του υαλουρονικού νατρίου, καθιστώντας το ιδανική επιλογή για προϊόντα περιποίησης δέρματος (113).

Τα υαλουροσώματα διακρίνονται από την κατοχή ενός δικτύου υαλουρονικού νατρίου, το οποίο προσδίδει υψηλότερη μηχανική αντίσταση στα υαλουροσώματα, συμβάλλοντας στην ανώτερη σταθερότητά τους. Το δίκτυο υαλουρονικού νατρίου ακινητοποιεί αποτελεσματικά τα φωσφολιπίδια, εξασφαλίζοντας μια στιβαρή δομή που ενισχύει τη συνολική μηχανική ακεραιότητα του σκευάσματος (112). Ένα από τα βασικά πλεονεκτήματα των υαλουροσωμάτων είναι η ικανότητά τους να παρέχουν αυξημένο χρόνο παραμονής στο σημείο δράσης. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της ακινητοποίησης των φωσφολιπιδίων από το δίκτυο υαλουρονικού νατρίου. Ως αποτέλεσμα, τα υαλουροσώματα παρουσιάζουν μεγαλύτερη αντοχή στη μηχανική καταπόνηση σε σύγκριση με τα παραδοσιακά λιποσώματα. Αυτή η ενισχυμένη

σταθερότητα ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο διαρροής του φαρμάκου, διασφαλίζοντας ότι το θεραπευτικό ωφέλιμο φορτίο παραμένει άθικτο και ενεργό στο σημείο δράσης που προορίζεται (112, 113).

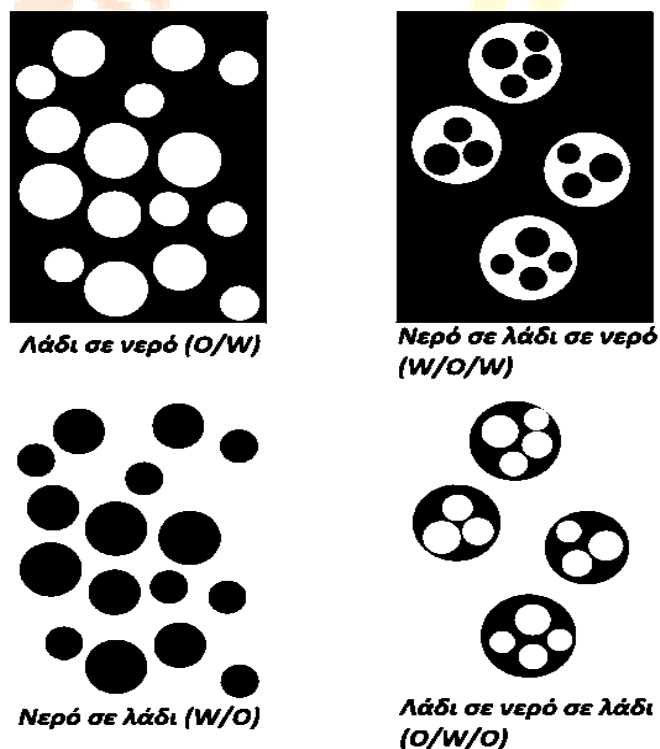
Τα υαλουροσώματα παρουσιάζουν αυξημένη αντιοξειδωτική δράση, όπως αποδεικνύεται από μελέτες με φυτικά εκχυλίσματα όπως η γλυκόριζα (113, 111). Ο συνδυασμός αδιάλυτων αντιοξειδωτικών, όπως η κουρκουμίνη και η ρεσβερατρόλη, στα υαλουροσώματα δείχνει σταθερούς φορείς με εξαιρετικές ιδιότητες δέσμευσης ελεύθερων ριζών. Επιπλέον μελέτες που έχουν γίνει σε ποντίκια υποδηλώνουν έναν πιθανό ρόλο για τα υαλουροσώματα στις θεραπείες κατά της τριχόπτωσης. (111). Τελευταία εξέλιξη αποτελούν τα υαλουροσώματα με καφεΐνη κατά της γήρανσης. Αυτό το νέο σύστημα διαθέτει αποδεκτό μέγεθος σωματιδίων, ζήτα δυναμικό, υψηλή απόδοση ενθυλάκωσης και παρατεταμένη *in vitro* απελευθέρωση φαρμάκου. Τα *in vivo* αποτελέσματα για αντι-γηραντική δράση εκτιμήθηκαν μέσω έκθεσης σε UVB ακτινοβολίας και βιοχημικής ανάλυσης που μετρούσε διάφορους αντιοξειδωτικούς, αντιφλεγμονώδεις και αντιρυτιδικούς δείκτες. Τα αποτελέσματα της μελέτης αποκάλυψαν ότι τα υαλουροσώματα με καφεΐνη παρουσίασαν ανώτερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τα συμβατικά διαλύματα καφεΐνης (113).

4.2 ΜΗ ΚΥΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ (NON-VESICULAR SYSTEMS)

4.2.1 ΝΑΝΟΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΑ (NANOEMULSIONS)

Τα νανογαλακτώματα είναι διασπορές υγρού σε υγρό, κινητικά σταθερές με σταγονίδια συνήθως μεγέθους περίπου 100nm. Οι επωφελείς ιδιότητες τους, συμπεριλαμβανομένης της μεγάλης επιφάνειας ανά μονάδα όγκου, της ισχυρής σταθερότητας, της διαφανούς εμφάνισης τους και της ρυθμιζόμενης ρεολογίας, τα καθιστούν πολύτιμα σε μια ποικιλία εφαρμογών, όπως η διανομή φαρμάκων, τα τρόφιμα, τα καλλυντικά, τα φαρμακευτικά προϊόντα και η σύνθεση υλικών (114).

Ενώ τα νανογαλακτώματα ακολουθούν τις ίδιες αρχές με τα μακρογαλακτώματα, η βασική διαφορά έγκειται στα σημαντικά μικρότερα μεγέθη σταγονιδίων της διεσπαρμένης φάσης (74). Συνήθως αποτελούνται από λάδι, νερό και κάποιον γαλακτωματοποιητή. Ο γαλακτωματοποιητής, συχνά είναι ένα επιφανειοδραστικό και είναι ζωτικής σημασίας για την επίτευξη μικρών μεγεθών σταγονιδίων, μειώνοντας τη διεπιφανειακή τάση μεταξύ των φάσεων του λαδιού και του νερού. Συμβάλλει επίσης στη σταθεροποίηση των νανογαλακτωμάτων μέσω απωθητικών ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων και ενός μηχανισμού στερεοχημικού φραγμού, για την αποφυγή συνένωσης των σταγονιδίων του γαλακτώματος. Εκτός από τον γαλακτωματοποιητή, οι πρωτεΐνες και τα λιπίδια έχουν επίσης αποδειχθεί αποτελεσματικά στην παρασκευή νανογαλακτώματος (114). Συνήθως χρησιμοποιούνται μη ιονικά επιφανειοδραστικά λόγω της χαμηλότερης τοξικότητάς τους και του ερεθιστικού δυναμικού τους (115, 116).



Εικόνα 4.13 - Οι τύποι νανογαλακτωμάτων που ταξινομούνται με βάση τις διασκορπισμένες και συνεχείς φάσεις τους

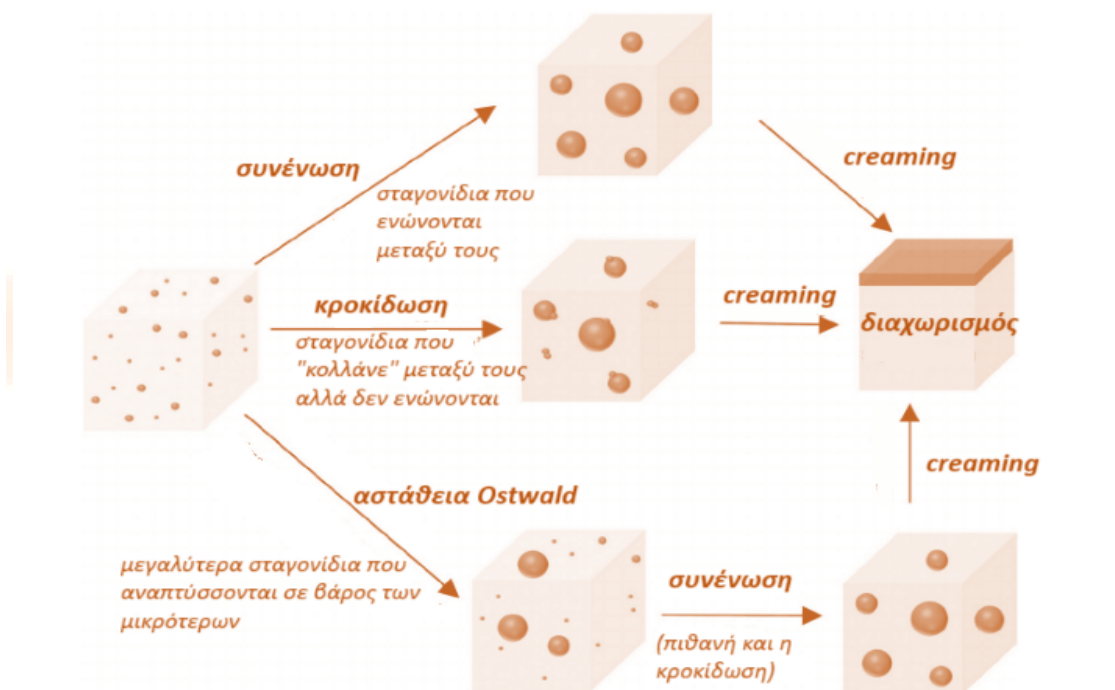
Οι δυο κύριοι τύποι νανογαλακτωμάτων είναι λάδι σε νερό (O/W), όπου τα σταγονίδια της λιπαρής φάσης διασπείρονται στην υδατική φάση και νερό σε λάδι (W/O), όπου τα σταγονίδια της υδατικής φάσης διασπείρονται στην λιπαρή φάση. Η προσθήκη μεγαλύτερης πολυπλοκότητας περιλαμβάνει την ενθυλάκωση ενός γαλακτώματος μέσα σε ένα άλλο, με αποτέλεσμα ένα διπλό γαλακτώμα, γνωστό ως νερό σε λάδι σε

νερό (W/O/W) ή λάδι σε νερό σε λάδι (O/W/O) γαλακτώματα (117). Τα διπλά γαλακτώματα είναι κατάλληλα για φόρτωση τόσο πολικών όσο και μη πολικών βιοδραστικών ενώσεων. Επίσης, χρησιμεύουν για τον διαχωρισμό δύο υδρόφιλων συστατικών που ενδέχεται να αντιδράσουν δυσμενώς μεταξύ τους εάν υπάρχουν στην ίδια φάση. Τέλος, χρησιμοποιούνται για την προστασία και την απελευθέρωση υδρόφιλων συστατικών σε μια συγκεκριμένη θέση (118). Παραδοσιακά, ο σχηματισμός διπλών γαλακτωμάτων είναι μια διαδικασία δύο σταδίων, που περιλαμβάνει τη δημιουργία του αρχικού εσωτερικού γαλακτώματος που ακολουθείται από ένα δεύτερο γαλάκτωμα. Τα διπλά γαλακτώματα αντιμετωπίζουν προκλήσεις που σχετίζονται με τη σταθεροποίηση του αρχικού γαλακτώματος κατά τον σχηματισμό του δεύτερου, έτσι χρειάζονται λιπόφιλα και υδρόφιλα επιφανειοδραστικά για ένα σταθερό γαλάκτωμα (117).

Στη βιβλιογραφία υπάρχει κάποια διαφοροποίηση στον καθορισμό του μεγέθους των σταγονιδίων στα νανογαλακτώματα, με ορισμένους συγγραφείς να προσδιορίζουν ότι πρέπει να είναι μικρότερο από 100 nm. Τα τυπικά νανογαλακτώματα, που παράγονται μέσω ομογενοποίησης υψηλής πίεσης, αντιμετωπίζουν προκλήσεις για την επίτευξη σταγονιδίων εντός αυτού του εύρους, οδηγώντας σε νανογαλακτώματα με διαστάσεις μεταξύ 100 και 500nm (119). Επιπλέον, υπάρχει διαφωνία σχετικά με τη θερμοδυναμική σταθερότητα των νανογαλακτωμάτων. Αρχικά, ορισμένοι συγγραφείς πρότειναν υψηλή θερμοδυναμική σταθερότητα παρόμοια με τα μικρογαλακτώματα. Ωστόσο, αργότερα ανακαλύφθηκε ότι τα νανογαλακτώματα παρουσιάζουν μειωμένη θερμοδυναμική σταθερότητα. Λόγω των πολύ μικρών διαστάσεων των σταγονιδίων τους, τα νανογαλακτώματα δεν επηρεάζονται σημαντικά από τη βαρύτητα αλλά υπόκεινται σε κίνηση Brown, η οποία τους παρέχει κινητική σταθερότητα. Η κινητική σταθερότητα, που περιλαμβάνει την κίνηση του σωματιδίου, αυξάνει την απώθηση μεταξύ των σταγονιδίων, προσφέροντας αντίσταση σε διεργασίες όπως η δημιουργία creaming, η καθίζηση και η κροκίδωση, ακόμη και ενόψει των μεταβολών της θερμοκρασίας, σε αντίθεση με τη θερμοδυναμική σταθερότητα των μικρογαλακτωμάτων (119, 114).

Συνοπτικά, οι μέθοδοι για τη δημιουργία νανογαλακτωμάτων μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε μεθόδους υψηλής ενέργειας και χαμηλής ενέργειας. Μέθοδοι υψηλής ενέργειας, όπως η ομογενοποίηση υψηλής πίεσης (high-pressure

homogenization/ HPH) και η κατεργασία με υπερήχους (ultrasonication), καταναλώνουν σημαντική ενέργεια για τη δημιουργία μικρών σταγονιδίων. Αντίθετα, οι μέθοδοι χαμηλής ενέργειας αξιοποιούν συγκεκριμένες ιδιότητες του συστήματος για να δημιουργήσουν μικρά σταγονίδια χωρίς σημαντική κατανάλωση ενέργειας. Παραδείγματα προσεγγίσεων χαμηλής ενέργειας περιλαμβάνουν τη θερμοκρασία αναστροφής φάσης (phase inversion temperature/ PIT) και το σημείο αναστροφής γαλακτώματος (emulsion inversion point/ EIP). Επιπλέον, έχουν αναπτυχθεί νέες τεχνολογίες όπως η έκρηξη φυσαλίδων στη διεπιφάνεια λαδιού/νερού (bubble bursting) και η ωρίμανση με εξάτμιση (evaporative ripening) για το σχηματισμό νανογαλακτώματος (114).



Εικόνα 4.14 - Σχηματική απεικόνιση διάφορων μηχανισμών αποσταθεροποίησης νανογαλακτώματος

Παρά την κινητική τους σταθερότητα, τα νανογαλακτώματα θα διαχωριστούν σε επαρκή χρόνο. Οι διαφορετικοί μηχανισμοί αποσταθεροποίησής τους είναι η κροκίδωση, η συνένωση, η αστάθεια Ostwald και το creaming. Στην κροκίδωση, τα σταγονίδια έρχονται πιο κοντά το ένα στο άλλο λόγω ελκυστικών αλληλεπιδράσεων και κινούνται ως ενιαία οντότητα, ενώ κατά τη συνένωση, τα σταγονίδια συγχωνεύονται μεταξύ τους για να γίνουν μεγαλύτερη σταγόνα. Η αστάθεια Ostwald

συμβαίνει λόγω της διαφοράς στο χημικό δυναμικό της διαλυμένης ουσίας μέσα σε σταγονίδια διαφορετικών μεγεθών. Έτσι τα μικρότερα σταγονίδια γίνονται μικρότερα και τα μεγαλύτερα σταγονίδια μεγαλώνουν. Η διαλυτότητα της διεσπαρμένης φάσης στη συνεχή φάση είναι ένας κρίσιμος παράγοντας που επηρεάζει τον ρυθμό αστάθειας Ostwald. Στο creaming τα σταγονίδια ανεβαίνουν λόγω άνωσης, οδηγώντας τελικά σε διαχωρισμό φάσεων (114, 116).

Τα νανογαλακτώματα προσφέρουν πολλά πλεονεκτήματα, όπως μεγαλύτερη επιφάνεια διεπαφής και δυνατότητα ενίσχυσης της διαλυτότητας της ουσίας, οδηγώντας σε βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα (120). Επιπλέον, τα νανογαλακτώματα, που χαρακτηρίζονται από έντονη κίνηση Brown, αναμένεται να παρουσιάζουν ενισχυμένη διείσδυση μέσω του δέρματος λόγω της κινητικής τους δραστηριότητας (119). Βρίσκουν εκτεταμένη χρήση στη βιομηχανία των καλλυντικών σε προϊόντα όπως αποσμητικά, αντηλιακά και διάφορα είδη περιποίησης δέρματος και μαλλιών (63, 64). Προσφέρουν πλεονεκτήματα όπως υψηλή διαπερατότητα στο δέρμα, μειωμένη απώλεια νερού σε όλη την επιδερμίδα και οπτικά ελκυστική υφή συγχώνευσης (64). Οι καταναλωτές συνδέουν τα νανογαλακτώματα με τη φρεσκάδα, την καθαρότητα και την απλότητα και η γρήγορη απορρόφησή τους στο δέρμα ενισχύει την ελκυστικότητά τους (4).

4.2.2 ΣΤΕΡΕΑ ΛΙΠΙΔΙΚΑ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ (SOLID LIPID NANOPARTICLES/ SLN)

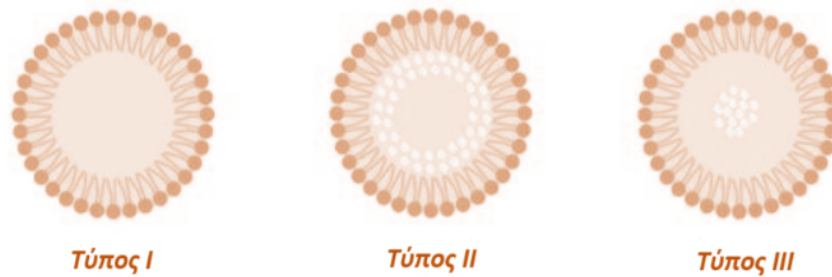
Ο R.H. Muller θεωρείται ο πατέρας των SLN, καθώς τα εισήγαγε πρώτος το 1991. Ο πρωταρχικός στόχος πίσω από τη δημιουργία των SLN ήταν να ξεπεραστούν οι περιορισμοί που σχετίζονται με τους παραδοσιακούς κολλοειδείς φορείς, χρησιμοποιώντας ως υποκατάστατα για λιποσώματα, με βελτιωμένη σταθερότητα και ικανότητα φόρτωσης ουσιών, καθώς και για πολυμερή νανοσωματίδια, ξεπερνώντας ζητήματα που σχετίζονται με τη βιοτοξικότητα και τους υπολειμματικούς οργανικούς διαλύτες (121).

Οι διασπορές SLN μοιάζουν πολύ με γαλακτώματα λάδι-σε-νερό, με τη διάκριση ότι το υγρό λιπίδιο του γαλακτώματος αντικαθίσταται από ένα στερεό λιπίδιο ή συνδυασμό στερεών λιπιδίων, ικανό να δέχεται τόσο υδρόφιλες όσο και υδρόφοβες ουσίες. Το βασικό χαρακτηριστικό των SLN είναι ότι η λιπιδική μήτρα παραμένει στερεή τόσο σε θερμοκρασία δωματίου όσο και σε θερμοκρασία σώματος, προσφέροντας πλεονεκτήματα όσον αφορά τη σταθερότητα (122, 123, 124). Επιπλέον, το μέγεθος των σωματιδίων τους κυμαίνεται τυπικά από 40 έως 1000nm, προσφέροντας μια ποικιλία επιλογών νανοσωματιδίων για την κάλυψη συγκεκριμένων απαιτήσεων (125, 122). Τα SLN αποτελούνται από λιπίδια, συνήθως σε αναλογία που κυμαίνεται από 0,1% w/w έως 30% w/w. Αυτά τα λιπίδια διασπείρονται σε ένα υδατικό μέσο και συνήθως σταθεροποιούνται από ένα επιφανειοδραστικό, που καλύπτει τον στερεό πυρήνα. Η συγκέντρωση του επιφανειοδραστικού τυπικά κυμαίνεται μεταξύ 0,5% w/w και 5% w/w (125, 122, 126). Διάφορα λιπίδια, συμπεριλαμβανομένων τριγλυκεριδίων με διαφορετικά μήκη αλυσίδας (π.χ. τριμυριστίνη, τριπαλμιτίνη), λιπαρά οξέα (π.χ. στεατικό οξύ, ελαϊκό οξύ) και κεριά (π.χ. παλμιτικό κετυλεστέρα, κεριά μέλισσας), χρησιμοποιούνται για το σχηματισμό SLN. Η συμμετοχή των επιφανειοδραστικών ουσιών είναι ζωτικής σημασίας για το σχηματισμό SLN καθώς μειώνουν την ενέργεια της διεπιφανείας μεταξύ της λιπιδικής και της υδατικής φάσης, προάγοντας τη φυσική σταθερότητα της διασποράς (126). Διάφοροι τύποι επιφανειοδραστικών ουσιών, ουδέτερα, ιοντικά και μη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ενίσχυση της σταθερότητας των νανοσωματιδίων και ο συνδυασμός πολλαπλών γαλακτωματοποιητών μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της συσσωμάτωσης σωματιδίων (125). Επιπλέον, λιπίδια όπως η φωσφατιδυλοχολίνη ή η λεκιθίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν λόγω της αμφοτερικής τους φύσης και η πολυβινυλική αλκοόλη (Polyvinyl alcohol/ PVA) μπορεί να χρησιμεύσει ως εναλλακτικός σταθεροποιητής. Η επιλογή των κατάλληλων συστατικών (λιπίδια και επιφανειοδραστικές ουσίες) είναι κρίσιμη για το μέγεθος των σωματιδίων, τη σταθερότητα, τη φόρτωση ουσιών και τη συμπεριφορά απελευθέρωσης (126).

Αναγνωρίζονται τρεις τύποι SLN: (α) το μοντέλο ομογενούς μήτρας, όπου τα μόρια της ουσίας είναι διασκορπισμένα στον πυρήνα των λιπιδίων ή υπάρχουν με τη μορφή άμορφων συστάδων, (β) το εμπλουτισμένο με την ουσία μοντέλο κελύφους, που προκύπτει από την ανακατανομή της ουσίας στη λιπιδική φάση κατά την ψύξη του ληφθέντος νανογαλακτώματος, και (γ) τον εμπλουτισμένο με την ουσία πυρήνα, όπου

ο υπερκορεσμός του φαρμάκου σε τήγμα λιπιδίων κατά τη διάρκεια της ψύξης προκαλεί καθίζηση της ουσίας (126). Να σημειωθεί ότι το SLN Τύπου (α) μπορεί να παρουσιάζει ιδιότητες ελεγχόμενης απελευθέρωσης, το SLN Τύπου (γ) είναι κατάλληλο για την επίτευξη παρατεταμένης απελευθέρωσης της ουσίας, ενώ το SLN Τύπου (β) δεν είναι ιδανικό για αυτό το σκοπό (125).

Στερεά Λιπιδικά Νανοσωματίδια (SLN)



Εικόνα 4.15 – Διαφορετικοί τύποι SLN

Σε σύγκριση με άλλα συστήματα, τα SLN προσφέρουν πολλά πλεονεκτήματα, όπως η ενθυλάκωση υδρόφιλων και υδρόφοβων φαρμάκων, χαμηλή τοξικότητα, εξαιρετική βιοδιαθεσιμότητα, χαμηλό κόστος, ευκολία παραγωγής υψηλής κλίμακας και προετοιμασία χωρίς τη χρήση οργανικών διαλυτών. Ωστόσο, κοινά μειονεκτήματα περιλαμβάνουν τη χαμηλή απόδοση φόρτωσης φαρμάκου και τη δυνατότητα αποβολής φαρμάκου λόγω της τέλει κρυσταλλικής δομής των SLN (126).

Τα SLN παρουσιάζουν ένα πολλά υποσχόμενο σύστημα μεταφοράς για ενεργά συστατικά στα καλλυντικά, προσφέροντας αρκετά πλεονεκτήματα σε σχέση με τις παραδοσιακές συνθέσεις. Μελέτες *in vivo* έχουν δείξει ότι τα SLN χρησιμεύουν ως αποτελεσματικά οχήματα για την ενίσχυση της ενυδάτωσης του δέρματος (127). Έχουν μια μοναδική ικανότητα να καταρρέουν και να σχηματίζουν ένα συνεχές αποφρακτικό φιλμ στην επιφάνεια του δέρματος. Το αποφρακτικό φιλμ που προκύπτει, που εμφανίζει υψηλή συγγένεια με την κεράτινη στιβάδα, διατηρεί αποτελεσματικά τα βέλτιστα επίπεδα ενυδάτωσης του δέρματος. Αυτό επιτυγχάνεται με τη μείωση της διαεπιδερμικής απώλειας νερού (TEWL) μέσω του σχηματισμού ενός αδιαπέραστου φραγμού (128).

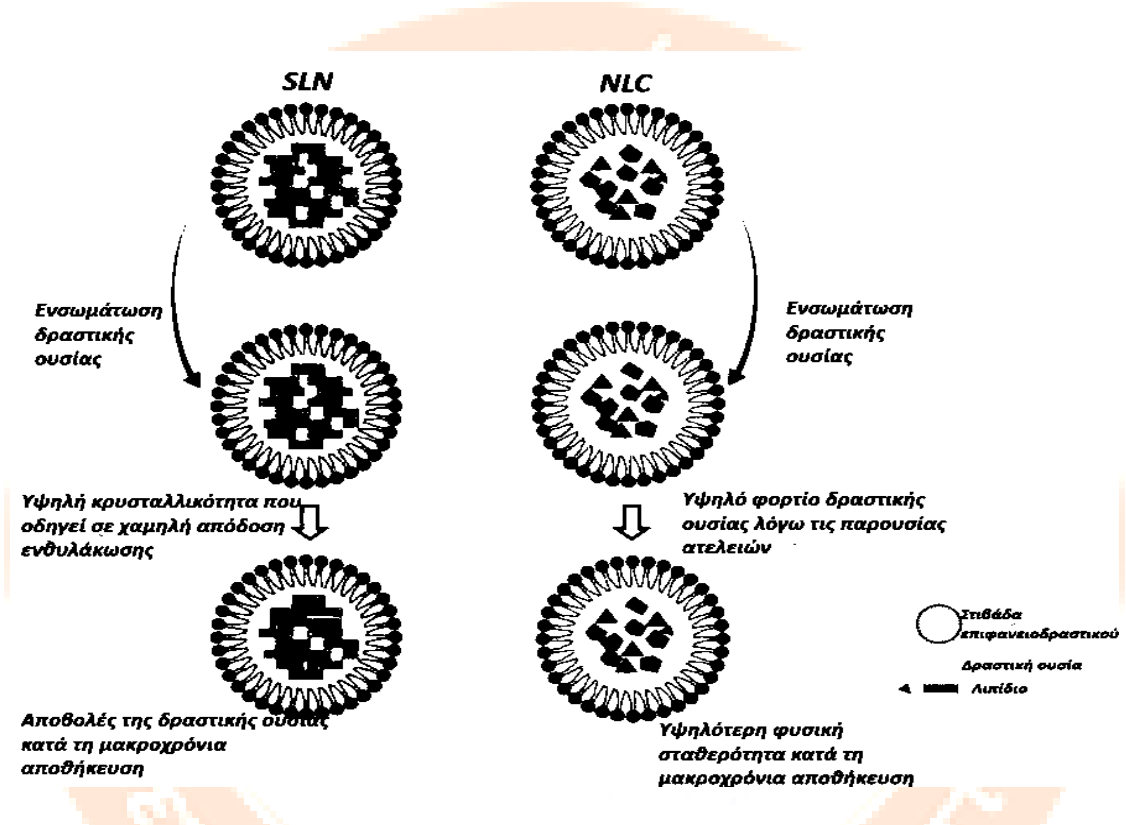
Στο πλαίσιο της επούλωσης τραυμάτων, τα SLN έχει βρεθεί ότι μεταφέρουν και απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες στο σημείο στόχο, συμβάλλοντας στη διαδικασία επούλωσης. Η λιπιδική τους φύση τα καθιστά κατάλληλους φορείς για κατεστραμμένους και φλεγμονώδεις ιστούς, επιταχύνοντας περαιτέρω την επούλωση των πληγών (129).

Τα τελευταία χρόνια, οι ερευνητές έχουν επικεντρωθεί στην ανάπτυξη SLN που ενσωματώνουν διάφορα αιθέρια έλαια. Στόχος είναι η προστασία αυτών των ελαίων και η ενίσχυση των βιολογικών τους δράσεων, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στις αντιμικροβιακές και αντιμυκητιακές ιδιότητες. Επιπλέον, τα φλαβονοειδή, φυσικές πολυφαινόλες με πολυάριθμα οφέλη για την υγεία, χρησιμοποιούνται εκτός από την φαρμακευτική και την βιομηχανία καλλυντικών. Λόγω της περιορισμένης υδατοδιαλυτότητάς τους και της επακόλουθης χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας, μέθοδοι ενθυλάκωσης όπως τα SLN, έχουν χρησιμοποιηθεί για τη βελτίωση της απελευθέρωσής τους (126). Η ανάπτυξη των SLN για αντιοξειδωτικές ενώσεις έχει κερδίσει την προσοχή λόγω της αποτελεσματικότητάς τους στην ενίσχυση της αντιοξειδωτικής δράσης. Διάφορες αντιοξειδωτικές ενώσεις έχουν ενσωματωθεί με επιτυχία σε SLN χρησιμοποιώντας διάφορες μεθόδους, λιπιδικές μήτρες και γαλακτωματοποιητές ή επιφανειοδραστικές ουσίες. Οι υδρόφοβες αντιοξειδωτικές ενώσεις διαμορφώνονται εύκολα σε SLN λόγω των ευνοϊκών αλληλεπιδράσεών τους με τη λιπιδική μήτρα. Αντίθετα, τα υδρόφιλα αντιοξειδωτικά μπορεί να απαιτούν ειδικές επεξεργασίες για αποτελεσματική ενθυλάκωση (130). Τα SLN έχουν επιδείξει την ικανότητα να προστατεύουν ευάλωτες ενώσεις από χημική αποδόμηση, όπως παρατηρείται με ουσίες όπως η ρετινόλη και η τοκοφερόλη (127).

Μια ακόμη σημαντική χρήση των SLN στα καλλυντικά προϊόντα, αφορά τη δυνατότητα αποκλεισμού της υπεριώδους ακτινοβολίας (127). Τα SLN έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία ως ενεργοί φορείς σε αντηλιακά προϊόντα. Η ενθυλάκωση των μοριακών αντηλιακών εντός των SLN επιδεικνύει μια συνεργιστική επίδραση στις προστατευτικές τους ιδιότητες. Τα SLN, που λειτουργούν ως φυσικά αντηλιακά, επιτρέπουν τη μείωση της συγκέντρωσης των δυνητικά επιβλαβών μοριακών αντηλιακών, διατηρώντας παράλληλα αποτελεσματική αντηλιακή προστασία. Ως σύστημα φορέα παρατεταμένης αποδέσμευσης, τα SLN διασφαλίζουν ότι το αντηλιακό παραμένει στην επιφάνεια του δέρματος για παρατεταμένες περιόδους (128).

4.2.3 ΛΙΠΙΔΙΚΟΙ ΝΑΝΟΦΟΡΕΙΣ (NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS/ NLC)

Τα NLC αντιπροσωπεύουν το επόμενο στάδιο στην ανάπτυξη λιπιδικών νανοσωματιδίων και εμφανίστηκαν ως η επόμενη γενιά SLN στα τέλη της δεκαετίας του 1990, για να αντιμετωπίσουν πιθανές προκλήσεις που σχετίζονται με τα SLN (131).



Εικόνα 4.16 – Διαφορά της απόδοσης φόρτωσης μεταξύ SLN και NLC

Κατασκευάζονται από ένα μείγμα στερεών και υγρών λιπιδίων, με αποτέλεσμα μια μήτρα χωρίς δομή. Η συμπερίληψη υγρών λιπιδίων προκαλεί πτώση στο σημείο τήξης, αν και το σημείο τήξης του μείγματος παραμένει υψηλότερο από τη θερμοκρασία του σώματος ή του δέρματος (126). Η παρουσία αυτών των υγρών λιπιδίων στα NLC, μειώνει τον οργανωτικό βαθμό της λιπιδικής μήτρας, δημιουργώντας περισσότερες ατέλειες στις οποίες μπορούν να φιλοξενηθούν τα βιοδραστικά μόρια (125). Η κρυσταλλική δομή τους αποτρέπει την αποβολή της ουσίας και διατηρεί χαμηλότερη περιεκτικότητα σε νερό σε σύγκριση με τα SLN. Στην παραγωγή τους,

χρησιμοποιούνται τόσο στερεά λιπίδια, όπως χρησιμοποιούνται για τα SLN, όσο και υγρά λιπίδια όπως το ελαϊκό οξύ, το ελαιόλαδο, το αμυγδαλέλαιο και άλλα. Η αναλογία στερεών λιπιδίων προς υγρών τυπικά κυμαίνεται από 4:1 έως 1:4, η συγκέντρωση του επιφανειοδραστικού από 0,25% - 6% (w/v) και η συνολική συγκέντρωση λιπιδίων από 1% - 30% (w/v) (126).

Εντοπίζονται τρεις τύποι NLC: (α) Ο ατελής τύπος, προκύπτει από το συνδυασμό στερεών και υγρών λιπιδίων, δημιουργώντας μια εκτενώς διαταραγμένη κρυσταλλική δομή που διευκολύνει υψηλότερα φορτία βιοδραστικών ουσιών. (β) Ο άμορφος τύπος, χαρακτηρίζεται από τη χρήση ορισμένων λιπιδίων, όπως ο μυριστικός ισοπροπυλεστέρας, για την πρόληψη σχηματισμού κρυσταλλικής δομής, αποτρέποντας έτσι την αποβολή των βιοδραστικών ουσιών. (γ) Ο πολλαπλός τύπος, επιτυγχάνεται όταν η διαλυτότητα της ουσίας στο υγρό λιπίδιο ξεπερνά τη διαλυτότητά του στο στερεό λιπίδιο (126).

Λιπιδικοί Νανοφορείς (NLC)



Εικόνα 4.17 - Διαφορετικοί τύποι NLC

Τα NLC παρουσιάζουν διακριτές διαφορές από τα SLN, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης ικανότητας φόρτωσης για ορισμένες ουσίες, της μειωμένης περιεκτικότητας σε νερό στη διασπορά, και της πρόληψης ή ελαχιστοποίησης της αποβολής της ουσίας κατά την αποθήκευση (131).

Τα πλεονεκτήματα των NLC συνοψίζονται παρακάτω (63):

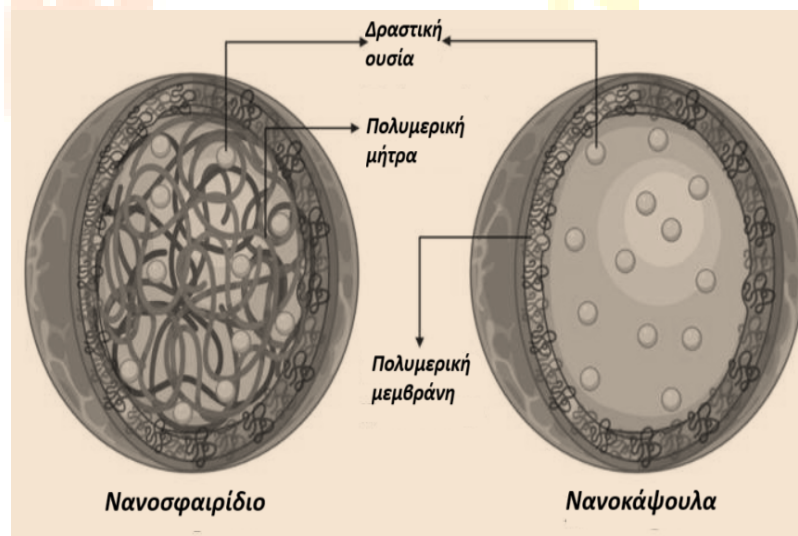
- Μπορεί να σχηματίσει ένα λεπτό φιλμ στο δέρμα, αποτρέποντας τη χημική αποσύνθεση του φορτίου,

- Υψηλή φυσική σταθερότητα,
- Απλό στην προετοιμασία και την κλιμάκωση,
- Καλή διασπορά σε υδατικό μέσο,
- Υψηλή παγίδευση τόσο για λιπόφιλες όσο και για υδρόφιλες ουσίες,
- Ελεγχόμενο μέγεθος σωματιδίων,
- Εκτεταμένη αποδέσμευση της ενθυλακωμένης ουσίας,
- Στενή επαφή με την κεράτινη στιβάδα λόγω του μικρού μεγέθους των λιπιδικών σωματιδίων,
- Αυξημένη διείσδυση φορτίου στον βλεννογόνο ή στο δέρμα λόγω του μικρού μεγέθους των λιπιδικών σωματιδίων,
- Ενισχυμένη ενυδάτωση και ελαστικότητα του δέρματος,

Τα μειονεκτήματα των NLC αφορούν κυτταροτοξικές επιδράσεις που σχετίζονται με τη συγκέντρωση και ερεθιστική δράση ορισμένων επιφανειοδραστικών ουσιών (63).

5. ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΑ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ (POLYMERIC NANOPARTICLES)

Τα πολυμερικά νανοσωματίδια (PNP) έχουν συγκεντρώσει σημαντική προσοχή τα τελευταία χρόνια λόγω των μοναδικών χαρακτηριστικών τους. Μπορούν να παραχθούν χρησιμοποιώντας είτε βιοαποδομήσιμο είτε μη βιοαποικοδομήσιμο πολυμερές φυσικής ή συνθετικής προέλευσης. Τα PNP χωρίζονται σε δύο κύριες κατηγορίες: νανοσφαιρίδια και νανοκάψουλες. (132). Αξιοσημείωτα χαρακτηριστικά τους είναι η ελεγχόμενη και στοχευμένη απελευθέρωση των βιοδραστικών ουσιών, η βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα της ουσίας και η αυξημένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, καθιστώντας συλλογικά τα PNP μια πολλά υποσχόμενη επιλογή ως φορείς βιοδραστικών ουσιών. Η ενθυλάκωση βιοδραστικών ουσιών μπορεί να συμβεί εντός



του πυρήνα του πολυμερούς ή μέσω προσρόφησης στην επιφάνεια, και αυτό εξαρτάται από τις επιλεγμένες μεθόδους παρασκευής (133).

Εικόνα 5.1 - Σχηματική αναπαράσταση της διακριτής μορφολογίας ενός νανοσφαιριδίου και μιας νανοκάψουλας

5.1 NANOKΑΨΟΥΛΕΣ (NANOCAPSULES)

Οι πολυμερικές νανοκάψουλες, που αποτελούνται από έναν στερεό ή υγρό λιπιδικό πυρήνα όπου η βιοδραστική ουσία είναι διαλυμένη και αυτός ο πυρήνας είναι εξ ολοκλήρου εγκλεισμένος σε ένα στρώμα πολυμερούς, επιτρέποντας την ελεγχόμενη απελευθέρωση της ουσίας, έχουν συγκεντρώσει αυξημένη προσοχή τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερα σε εφαρμογές χορήγησης ουσιών λόγω της μοναδικής μικροδομής πυρήνα-κελύφους τους (64, 134). Το πολυμερικό κέλυφος χρησιμεύει ως προστατευτικό φράγμα, απομονώνοντας το ενθυλακωμένο ωφέλιμο φορτίο από το περιβάλλον. Αυτή η δυνατότητα αποτρέπει πιθανά ζητήματα όπως η υποβάθμιση ή η απότομη απελευθέρωση της ουσίας που προκαλείται από παράγοντες όπως το pH, η θερμοκρασία και τα ένζυμα (134). Το εύρος του μεγέθους τους συνήθως είναι μεταξύ 10-1.000nm. Η δομή πυρήνα-κελύφους των νανοκαψουλών ενισχύει την ευελιξία τους, επιτρέποντας την ενθυλάκωση μορίων με ποικίλες φυσικοχημικές ιδιότητες σε διαφορετικές φυσικές καταστάσεις (στερεό, υγρό ή ημιστερεό). Συνήθως, οι ενθυλακωμένες ουσίες περιλαμβάνουν υδρόφιλες ή υδρόφοβες ουσίες, ένζυμα, πρωτεΐνες, ακόμη και χρωστικές (135).

Η ανάπτυξη τέτοιων τύπων νανοσωματιδίων εξαρτάται από παράγοντες όπως η επιλογή του πολυμερούς, η μέθοδος σύνθεσης και τα χαρακτηριστικά της ουσίας ή του παράγοντα (64). Η επιλογή των υλικών του κελύφους είναι μια κρίσιμη πτυχή στην ανάπτυξη πολυμερικών νανοκαψουλών για φόρτωση, προστασία και απελευθέρωση βιοδραστικών ουσιών. Οι ιδιότητες των πολυμερών παίζουν καθοριστικό ρόλο στον επηρεασμό της σταθερότητας, της αποτελεσματικότητας της ενθυλάκωσης, του προφίλ απελευθέρωσης και της βιοκατανομής των νανοκαψουλών ως συστημάτων χορήγησης ουσιών (134). Διάφοροι τύποι πολυμερών, φυσικά ή συνθετικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία αυτών των νανοσυστημάτων (64, 134, 136). Οι πολυσακχαρίτες αποτελούν μια σημαντική κατηγορία φυσικών πολυμερών και έχουν βρει εκτεταμένη χρήση ως φορείς ουσιών λόγω της βιοσυμβατότητας τους. Η χιτοζάνη είναι επίσης, ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο φυσικό πολυμερές που χρησιμοποιείται ως φορέας ουσιών (134). Υπάρχουν αναφορές ότι η χιτοζάνη έχει την ικανότητα να αλληλεπιδρά με το υαλουρονικό οξύ, αυξάνοντας έτσι τις αντιρυτιδικές ιδιότητες (64). Συνθετικά πολυμερή όπως η πολυαιθυλενογλυκόλη (polyethylene glycol/ PEG),

το πολυγαλακτικό οξύ (polylactic acid/ PLA), η πολυκαπρολακτόνη (polycaprolactone/ PCL), η πολυβινυλική αλκοόλη (polyvinyl alcohol/ PVA) και τα συμπολυμερή τους χρησιμοποιούνται εκτενώς, καθώς οδηγούν σε αυξημένη αποτελεσματικότητα των νανοσωματιδίων (136). Τα συνθετικά πολυμερή έχουν αναγνωριστεί για τα πλεονεκτήματά τους έναντι των φυσικών υλικών, κυρίως λόγω της αναπαράξιμης ποιότητας και της καθαρότητάς τους. Επιπλέον, οι ιδιότητές τους μπορούν να ρυθμιστούν με ακρίβεια ώστε να ανταποκρίνονται στις ειδικές απαιτήσεις των διαφόρων εφαρμογών τους (134, 137). Το πολυμερικό κέλυφος παίζει καθοριστικό ρόλο στην αύξηση της διάρκειας ζωής των ενθυλακωμένων ουσιών προστατεύοντάς τις από περιβαλλοντικούς παράγοντες (135).

Οι νανοκάψουλες παρουσιάζουν ευελιξία στις δομές του πυρήνα τους, οι οποίες μπορεί να είναι υγρές (ελαιώδες ή υδατικές), στερεές ή κοίλες. Ο υγρός ελαιώδης πυρήνας ευνοείται ειδικά για την ενθυλάκωση λιπόφιλων μορίων που είναι διαλυμένα μέσα σε αυτόν. Συγκεκριμένα, ο ελαιώδης πυρήνας μπορεί να χρησιμεύσει ως το ίδιο το δραστικό συστατικό, όπως φαίνεται σε μελέτες που χρησιμοποιούν αιθέρια έλαια για θεραπευτικούς/ καλλυντικούς σκοπούς ή επιτυγχάνουν συνεργιστικά αποτελέσματα με ορισμένες βιοδραστικές ουσίες. Ο υδατικός πυρήνας χρησιμοποιείται για την ενθυλάκωση υδρόφιλων μορίων και τέλος, ο συμπαγής πυρήνας έχει περιορισμένη ικανότητα φόρτωσης και η διαθέσιμη βιβλιογραφία σχετικά με αυτήν την πτυχή εξακολουθεί να είναι σχετικά σπάνια (135).

Οι νανοκάψουλες χρησιμεύουν ως εξαιρετικοί φορείς για την παροχή βιοδραστικών παραγόντων που είναι ευαίσθητοι στις αλλαγές του pH ή του φωτός ή είναι επιρρεπείς σε αντιδράσεις με τα γύρω μόρια. Η ιδιότητα της ελεγχόμενης απελευθέρωσης βοηθά στην πρόληψη ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη συσσώρευση της ουσίας στο σημείο δράσης (64). Θεωρούνται ιδανικοί υποψήφιοι για αποτελεσματική χορήγηση πτητικών δραστικών παραγόντων. Τα αιθέρια έλαια, όντας ασταθή, αδιάλυτα στο νερό και πτητικά, απαιτούν ειδική προστασία από το φως, τη θερμότητα και τις οξειδωτικές διεργασίες. Παρά τις φαρμακευτικές τους ιδιότητες, η πτητική φύση τους, περιορίζει την εφαρμογή τους. Ως εκ τούτου, τα πολυμερικά νανοσωματίδια έχουν βρει ευρείες εφαρμογές στη βελτιωμένη χορήγηση αιθέριων ελαίων (136).

Νανοκάψουλες με PLA ως πολυμερικό κέλυφος, έχουν δημιουργηθεί για να εγκλωβίσουν μόρια αρώματος. Αυτή η προσέγγιση πέτυχε παρατεταμένη

απελευθέρωση μορίων αρώματος. Επίσης, νανοσωματίδια κατασκευασμένα από χιτοζάνη με ενθυλακωμένη μινοξιδίλη, έδειξαν αυξημένη συσσώρευση φαρμάκου και παρατεταμένη απελευθέρωση στους θύλακες των τριχών σε σύγκριση με τα συμβατικά σκευάσματα. Σε μελέτη, πολυμερικά νανοσωματίδια φορτωμένα με βενζοφαινόνη-3, μια ένωση αποκλεισμού της υπεριώδους ακτινοβολίας, εμφάνισαν μέγιστο παράγοντα αντηλιακής προστασίας (SPF), σε σχέση με άλλα νανοσωματίδια. Πρόσθετα παραδείγματα σε καλλυντικές εφαρμογές περιλαμβάνουν μελέτες με νανοσωματίδια πολύ-γαλακτικού γλυκολικού οξέος (PLGA) που περιέχουν καροτενοειδή για αποτελέσματα κατά της φωτο-γήρανσης και νανοσωματίδια PLGA με τριτερπενοειδή για την ενίσχυση της ελαστικότητας του δέρματος και την αντιμετώπιση της φωτο-γήρανσης (64).

5.2 ΝΑΝΟΣΦΑΙΡΙΔΙΑ (NANOSPHERES)

Τα νανοσφαιρίδια αποτελούν ένα συνεκτικό σύστημα όπου το ενεργό συστατικό κατανέμεται ομοιόμορφα εντός της πολυμερικής μήτρας, χωρίς διακριτό όριο μεταξύ των δύο (64). Αυτά τα νανοσφαιρίδια χρησιμεύουν για την προστασία της ουσίας από το εξωτερικό περιβάλλον. Μπορούν να είναι είτε άμορφα είτε κρυσταλλικά και χρησιμοποιούνται για την παροχή ουσιών με χαμηλή απορροφητικότητα και βιολογική αποικοδόμηση (66). Τα νανοσφαιρίδια μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο βασικούς τύπους: βιοαποδομήσιμα και μη βιοαποδομήσιμα. Παραδείγματα βιοαποδομήσιμων νανοσφαιριδίων περιλαμβάνουν νανοσφαιρίδια ζελατίνης, τροποποιημένου αμύλου και αλβουμίνης, ενώ το πολυγαλακτικό οξύ είναι το μοναδικό εγκεκριμένο πολυμερές για μη βιοαποδομήσιμα νανοσφαιρίδια (67).

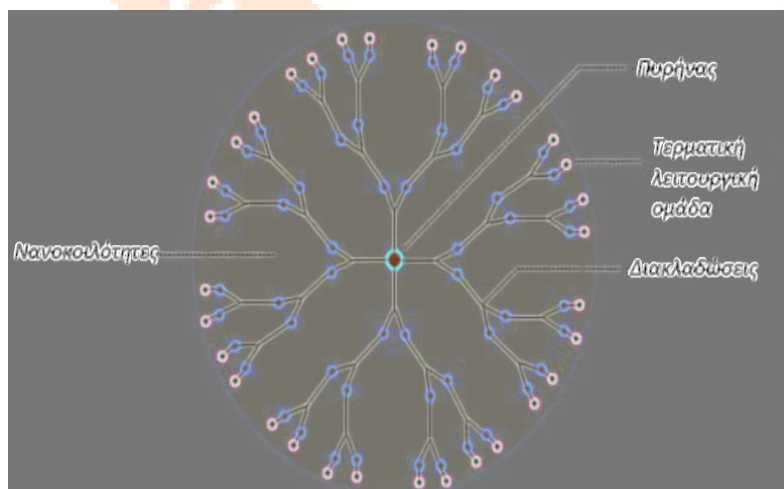
Τα συστήματα νανοσφαιριδίων επικεντρώνονται στην παροχή καλλυντικών παραγόντων στα βαθύτερα στρώματα του δέρματος, επηρεαζόμενα από τις ιδιότητες του πολυμερούς που χρησιμοποιείται (64). Στα καλλυντικά, οι νανοσφαίρες διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην παροχή δραστικών ουσιών στην εσωτερική μεμβράνη του δέρματος, ιδιαίτερα σε προϊόντα περιποίησης δέρματος όπως οι κρέμες κατά της ακμής, οι ενυδατικές και οι αντιρυτιδικές κρέμες (66, 67). Μελέτη για την θεραπεία της ακμής με ενθυλακωμένη αδαπαλένη, γνωστή δραστική με πιθανότητες

πρόκλησης ερεθισμού, σε νανοσφαιρίδια PCL, έδειξε ενισχυμένη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με την μη ενθυλακωμένη αδαπαλένη (66).



6. ΔΕΝΔΡΙΜΕΡΗ (DENDRIMERS)

Τα δενδριμερή που ανακαλύφθηκαν από τον καθηγητή Donald Tomalia το 1985 αποτελούν μια κατηγορία μακρομορίων που χαρακτηρίζονται από μια εξαιρετικά διατεταγμένη και προβλέψιμη δομή. Αυτά τα μόρια που συντίθενται μέσω επαναλαμβανόμενων χημικών αντιδράσεων που προέρχονται από έναν πυρήνα, παρουσιάζουν ένα χαρακτηριστικό μοτίβο διακλάδωσης που θυμίζει δέντρο, όπως υποδηλώνεται από τον όρο δενδριμερές (138). Έχουν συγκεντρώσει σημαντική προσοχή στον τομέα της χορήγησης ουσιών για την επίτευξη ελεγχόμενης απελευθέρωσης. Τα δενδριμερή εμφανίζουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που συγχωνεύουν τη μοριακή χημεία και τη χημεία των πολυμερών, λόγω της σταδιακά ελεγχόμενης σύνθεσής τους από μονομερή (139). Αν και τα δενδριμερή δεν παράγονται μέσω πολυμερισμού, εμπίπτουν στη σφαίρα των πολυμερών λόγω της επαναλαμβανόμενης δομής τους. Η χημεία των δενδριμερών είναι ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον θέμα στη σύγχρονη χημεία. Επί του παρόντος, υπάρχουν πάνω από πενήντα οικογένειες δενδριμερών, καθεμία από τις οποίες παρουσιάζει μοναδικές ιδιότητες. Εκτός από τη μοριακή τους ομοιομορφία και την πολυλειτουργική τους επιφάνεια, τα δενδριμερή διαθέτουν εσωτερικές κοιλότητες που τα καθιστούν ιδιαίτερα πολύτιμα για μια σειρά εφαρμογών (140).



Εικόνα 6.1 – Βασική δομή ενός δενδριμερούς

Είναι συνθετικά μακρομόρια γνωστά για την έντονη διακλάδωσή τους, το

τριδιάστατο σφαιρικό σχήμα, την ομοιομορφία στο μέγεθος και τις διαστάσεις τους εντός της νανομετρικής κλίμακας. Η ξεχωριστή αρχιτεκτονική τους περιλαμβάνει τρία

κύρια στοιχεία: (i) έναν πυρήνα, που βρίσκεται στο κέντρο του δενδριμερούς, ο οποίος αποτελείται από ένα άτομο ή ένα μόριο με τουλάχιστον δύο πανομοιότυπες χημικές λειτουργίες, (ii) κλαδιά που εκτείνονται από τον πυρήνα και αποτελούνται από επαναλαμβανόμενες μονάδες που διαθέτουν τουλάχιστον μία διακλάδωση, οργανωμένες σε μια γεωμετρική πρόοδο που σχηματίζει ομόκεντρα στρώματα γνωστά ως "γενιές" και (iii) πολυάριθμες τερματικές λειτουργικές ομάδες, που βρίσκονται κυρίως στην επιφάνεια της δενδριτικής δομής. Αυτές οι επιφανειακές ομάδες παίζουν καθοριστικό ρόλο στον προσδιορισμό των ιδιοτήτων των δενδριτικών μακρομορίων (141).

Πολλά αξιοσημείωτα χαρακτηριστικά των δενδριμερών, συμπεριλαμβανομένης της χωρικής διάταξης, των τερματικών ομάδων επιφάνειας και του μεγέθους, ρυθμίζονται με ακρίβεια μέσω της διαδικασίας σύνθεσης. Αυτός ο έλεγχος στη δομή τους είναι ζωτικής σημασίας για την προσαρμογή των ιδιοτήτων του δενδριμερούς σε συγκεκριμένες εφαρμογές (138). Η αλληλεπίδραση μεταξύ ενός μορίου και ενός δενδριμερούς συμβαίνει κυρίως μέσω της εμπλοκής με την εξωτερική επιφάνεια του δενδριμερούς. Η ειδική δομή του δενδριμερούς παίζει καθοριστικό ρόλο στον προσδιορισμό της φύσης και της ποσότητας των μορίων που μπορούν να ενθυλακωθούν εντός ή να συσχετιστούν με το δενδριμερές. Προσαρμόζοντας την αλληλεπίδραση των μορίων με πολλαπλές τερματικές ομάδες του δενδριμερούς, η δυνατότητα φόρτωσης τους μπορεί να ενισχυθεί σημαντικά (139). Οι ουσίες μπορούν να ενθυλακωθούν στον πυρήνα ή να προσκολληθούν στην επιφάνεια των δενδριμερών. Και στις δύο περιπτώσεις, οι ενθυλακωμένες ουσίες ελέγχονται και προστατεύονται από το περιβάλλον. Η συμπαγής δομή των δενδριμερών διευκολύνει τη διάχυσή τους στους φραγμούς του δέρματος λόγω της μικρής υδροδυναμικής ακτίνας τους. Τα δενδριμερή ενισχύουν επίσης τη διείσδυση και τη διαλυτότητα των λιπόφιλων ουσιών, διευκολύνοντας την ευκολότερη διείσδυσή τους μέσω του δέρματος (140).

Ο εσωτερικός πυρήνας των δενδριμερών επιτρέπει την ελεγχόμενη απελευθέρωση, καθιστώντας τα δενδριμερή κατάλληλα για διάφορες εφαρμογές σε προϊόντα περιποίησης δέρματος, νυχιών και μαλλιών (142). Αρκετές εταιρείες καλλυντικών, συμπεριλαμβανομένων των L'Oreal, Unilever και Wella, έχουν κατοχυρώσει με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας προϊόντα που βασίζονται σε δενδριμερή (64). Η L'Oreal κατέχει ένα δίπλωμα ευρεσιτεχνίας για μια σύνθεση που περιλαμβάνει δενδριμερή που

σχηματίζουν ένα λεπτό φιλμ όταν εναποτίθενται στο δέρμα (142). Τα δενδριμερή σκευάσματα που περιέχουν ρεσβερατρόλη έχουν δείξει τη δυνατότητα να ενισχύουν τη διαλυτότητα, τη σταθερότητα και τη διαδερμική διείσδυση της ρεσβερατρόλης, καθιστώντας τα κατάλληλα για προϊόντα αντιγήρανσης. Ορισμένες μελέτες προτείνουν τη χρήση δενδριμερών ως συζυγών βιταμινών, όπως τα δενδριμερή πολύ-αμιδοαμίνης (PAMAM) που ενισχύουν τη βιοδιαθεσιμότητα των βιταμινών Α και Β6, βασικά συστατικά σε πολλές καλλυντικές κρέμες περιποίησης δέρματος. Επιπλέον, τα δενδριμερή χρησιμοποιούνται ως φορείς για τη βελτίωση της διείσδυσης των βιταμινών στα βαθύτερα στρώματα του δέρματος (64).

Παρά τις πολλά υποσχόμενες εφαρμογές τους, τα δενδριμερή έχουν ορισμένους περιορισμούς. Συγκεκριμένα, τα κατιονικά δενδριμερή μπορούν να παρουσιάσουν κυτταροτοξικότητα λόγω των θετικά φορτισμένων επιφανειών τους, οι οποίες μπορούν να αποσταθεροποιήσουν τις κυτταρικές μεμβράνες και να οδηγήσουν σε λύση. Τα δενδριμερή ανώτερης γενιάς, ενώ προσφέρουν στοχευμένη χορήγηση φαρμάκων, έχει βρεθεί ότι είναι τοξικά (140). Η τοξικότητα των κατιονικών δενδριμερών μπορεί να μετριαστεί με μερική ή πλήρη τροποποίηση της περιφέρειάς τους με αρνητικά φορτισμένες ή ουδέτερες ομάδες. Αυτές οι τροποποιήσεις έχουν ως αποτέλεσμα δενδριμερή με μειωμένη τοξικότητα ή ακόμη και μη τοξικά δενδριμερή, όπως παρατηρείται στην περίπτωση των ουδέτερων δενδριμερών όπως ο πολυεστερας, ο πολυαιθέρας και τα γλυκοζυλιωμένα δενδριμερή (141).

7. ΑΝΟΡΓΑΝΑ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ (NON-ORGANIC NANOPARTICLES)

Τα ανόργανα νανοσωματίδια αποτελούνται από μέταλλα ή οξείδια μετάλλων και γενικά συμπεριφέρονται σαν αδιάλυτα σωματίδια, διατηρώντας τη σταθερότητα μετά την εφαρμογή στο δέρμα. Η ικανότητα για αναπαραγωγίμη σύνθεση και συντονιζόμενες ιδιότητες, όπως το μέγεθος και η μορφολογία, τα καθιστά κατάλληλα για μεγάλης κλίμακας κατασκευή, καθιερώνοντας την εφαρμογή τους στη βιομηχανία καλλυντικών. Ενώ μπορούν να βελτιώσουν την καλλυντική απόδοση ως φορείς ή τροποποιητές ρεολογίας, η κύρια χρήση τους είναι ως ενεργά συστατικά για σκοπούς αντιμικροβιακής προστασίας και προστασίας από την υπεριώδη ακτινοβολία (70). Στη βιομηχανία των καλλυντικών, οι εφαρμογές των ανόργανων νανοσωματιδίων καλύπτουν διάφορους τομείς, συμπεριλαμβανομένης της περιποίησης των χειλιών, των νυχιών, των μαλλιών και του δέρματος, και έχουν σημειώσει σημαντική ανάπτυξη τις τελευταίες δεκαετίες (143).

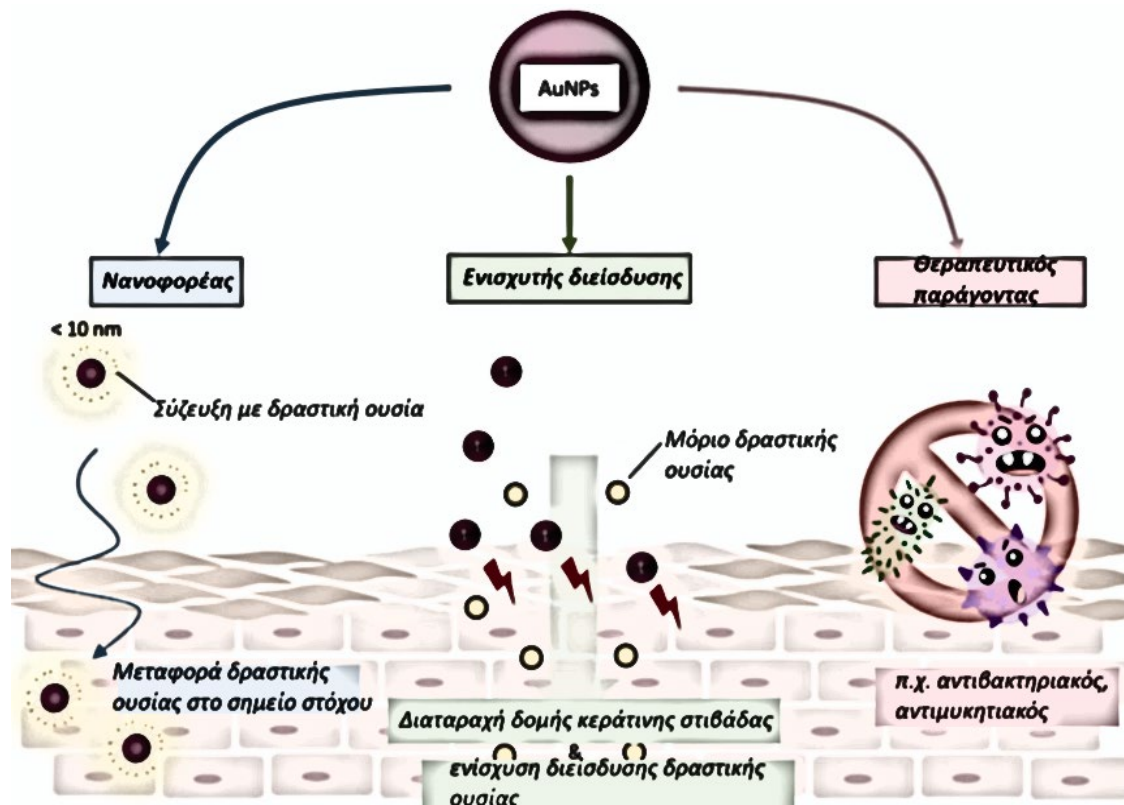
7.1 ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΒΑΣΙΣΜΕΝΑ ΣΕ ΜΕΤΑΛΛΑ (METAL-BASED NANOPARTICLES)

Στο πλαίσιο των δερματικών εφαρμογών, τα μεταλλικά νανοσωματίδια έχουν κυρίως χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση δερματολογικών λοιμώξεων που προκαλούνται από διάφορους παράγοντες και για την προώθηση της επούλωσης των πληγών. Ανάμεσα στα μεταλλικά νανοσωματίδια, τα νανοσωματίδια αργύρου και χρυσού έχουν συγκεντρώσει την μεγαλύτερη προσοχή ως νέα καλλυντικά, βρίσκοντας εφαρμογές σε προϊόντα όπως σπρέι κατά της εφίδρωσης και κρέμες αντιγηραντικές (143).

7.1.1 ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΧΡΥΣΟΥ (GOLD NANOPARTICLES/ AuNPs)

Στην Αίγυπτο, ο χρυσός έχει ιστορική σχέση με την περιποίηση της επιδερμίδας και συνεχίζει να ενσωματώνεται σε σύγχρονα προϊόντα περιποίησης δέρματος, όπως αλοιφές, κρέμες και θεραπείες (65). Τα AuNP ανήκουν στην περιοχή μεγεθών από 5 nm έως 400 nm, χρησιμοποιούνται σε είδη περιποίησης δέρματος, με χρώματα που κυμαίνονται από κόκκινο έως μοβ με βάση το μέγεθος και τη συνολική επιφάνεια. Τα AuNP έρχονται σε διάφορα σχήματα, όπως νανοσφαίρες, νανοράβδοι, νανосуμπλέγματα, νανο-αστέρες, νανοκελύφη, νανοκύβοι και νανοτρίγωνα, καθένα από τα οποία επηρεάζει την πρόσληψη των κυττάρων και την οπτική συμπεριφορά (65, 67, 124). Η συχνότητα συντονισμού των νανოსωματιδίων χρυσού επηρεάζεται έντονα από το σχήμα, το μέγεθος, τις διηλεκτρικές τους ιδιότητες και τις περιβαλλοντικές συνθήκες (67). Τα πλασμονικά υλικά, που αποτελούνται κυρίως από ευγενή μέταλλα όπως ο χρυσός, προσφέρουν καλή βιοσυμβατότητα, βελτιωμένη σταθερότητα και συντονιζόμενη σύνθεση και λειτουργικότητα. Διάφοροι παράγοντες, όπως το μέγεθος, το σχήμα, το επιφανειακό φορτίο, η σύνθεση του πυρήνα, η υδατοδιαλυτότητα και η λειτουργικότητα, επηρεάζουν σημαντικά την αλληλεπίδρασή τους με το δέρμα (144).

Πρόκειται για ευέλικτα νανοςωματίδια με εφαρμογές ως χρωστικές, αντιγηραντικές ουσίες, συντηρητικά και φορείς λόγω της σταθερότητας, της υψηλής ικανότητας φόρτωσης και των μορφολογικών ιδιοτήτων που μπορούν να χειριστούν (70). Τα τελευταία χρόνια, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη χρήση AuNP ως καινοτόμου φορέα φαρμάκων για τη χορήγηση ουσιών στο δέρμα λόγω των χαρακτηριστικών ιδιοτήτων και της ευελιξίας τους (145). Στη διαδερμική χορήγηση ουσιών τα αρνητικά φορτισμένα AuNP παρουσιάζουν ανώτερο προφίλ διείσδυσης σε σύγκριση με τα θετικά φορτισμένα και τα ουδέτερα, εξασφαλίζοντας αποτελεσματική διείσδυση στην επιδερμίδα (144).



Εικόνα 7.1 – Ο ρόλος των AuNP ως ναυοφορείς για χορήγηση ουσιών, ενισχυτές της διαπερατότητας και ως θεραπευτικοί παράγοντες

Τα AuNP παίζουν σημαντικό ρόλο στην αποκατάσταση της βλάβης του δέρματος και στην ενίσχυση της υφής, της κομψότητας και της ευελιξίας του δέρματος. Οι καταπραϋντικές ιδιότητες του χρυσού τον καθιστούν εξαιρετικό παράγοντα για τη θεραπεία της φλεγμονής του δέρματος, του ηλιακού εγκαύματος και της υπερευαισθησίας, καθιστώντας τον αποτελεσματικό στις μάσκες προσώπου και σε άλλα καλλυντικά προϊόντα (65). Θεωρούνται ωφέλιμα στις συνθέσεις λόγω της αξιοσημείωτης ικανότητας φόρτωσης φαρμάκου και της ικανότητάς τους να διεισδύουν εύκολα στα κύτταρα στόχους λόγω του μικρού μεγέθους, της μεγάλης επιφάνειας, του διακριτού σχήματος και της κρυσταλλικότητας τους. Επιπλέον, προσφέρουν ιδιότητες όπως να προάγουν την κυκλοφορία του αίματος, αντιφλεγμονώδη και αντισηπτικά αποτελέσματα, ενισχύουν τη σφριγηλότητα και την ελαστικότητα του δέρματος, επιβραδύνουν τη διαδικασία γήρανσης και αναζωογονούν τον μεταβολισμό του δέρματος (124). Τα AuNP έχουν ερευνηθεί εκτενώς για τις

πολύτιμες εφαρμογές τους στη βιομηχανία καλλυντικών, κυρίως λόγω των ισχυρών αντιβακτηριακών και αντιμυκητιασικών ιδιοτήτων τους (76). Υποστηρίζεται ότι ενισχύουν τη διασπορά των ενεργών συστατικών στις μάσκες και οι κρέμες που περιέχουν σωματίδια νανοχρυσού αξιοποιούν τη νανοτεχνολογία για να προσφέρουν αυτά τα πολύτιμα στοιχεία σε κυτταρικό επίπεδο, δρώντας ως ισχυροί θεραπευτικοί και αντιμικροβιακοί παράγοντες. Ακόμη και τα σκευάσματα στοματικής υγιεινής χρησιμοποιούν τη νανοτεχνολογία, με ορισμένα προϊόντα να ενσωματώνουν AuNP για να παρέχουν αντιβακτηριδιακή δράση, ιδιαίτερα ευεργετική στη στοματική φροντίδα (146).

Όλες οι κλινικές δοκιμές που έχουν διεξαχθεί μέχρι στιγμής σε AuNP έχουν δείξει ευνοϊκά προφίλ ασφάλειας με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, λόγω του περιορισμένου αριθμού δοκιμών, των μικρών μεγεθών δειγμάτων και της έλλειψης κατανόησης σχετικά με τις πιθανές αρνητικές επιπτώσεις της μακροπρόθεσμης συσσώρευσης χρυσού, χρειάζεται ενθάρρυνση για μελλοντικές κλινικές δοκιμές (147). Η Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) τον Ιούνιο του 2021 εξέδωσε άποψη (Opinion) για τη χρήση των νανοσωματιδίων χρυσού στα καλλυντικά προϊόντα. Το εν λόγω Opinion καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η χρήση χρυσού σε νάνο μορφή για χρήση σε καλλυντικά προϊόντα, μπορεί να προκαλέσει κίνδυνο για την υγεία του καταναλωτή. Η SCCS θα είναι έτοιμη να αξιολογήσει κάθε αποδεικτικό στοιχείο που της παρέχεται για την ασφαλή χρήση του υλικού σε καλλυντικά προϊόντα (148).

7.1.2 ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΑΡΓΥΡΟΥ (SILVER NANOPARTICLES/ AgNPs)

Τα νανοσωματίδια αργύρου (AgNP) αποτελούν σημαντικό ποσοστό, περίπου το 12%, των νανοσωματιδίων που χρησιμοποιούνται σε καλλυντικά προϊόντα (149). Τα AgNP ξεχωρίζουν ως μεταλλικά νανοσωματίδια, αφού έχουν μελετηθεί εκτενώς λόγω των βιομηχανικών εφαρμογών τους σε διάφορους τομείς. Συγκεκριμένα, η ισχυρή ανασταλτική τους δράση σε ένα ευρύ φάσμα μικροβιακών ειδών έχει συγκεντρώσει σημαντική προσοχή. Επιπλέον, παρουσιάζουν αξιοσημείωτες αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, καθοριστικές για την επούλωση πληγών και ιατρικές εφαρμογές. Αξιοποιώντας αυτά τα θεραπευτικά αποτελέσματα, τα AgNP ενσωματώνονται σε

σκευάσματα για καθαριστικά δέρματος, λοσιόν, κρέμες, αποσμητικά, σαμπουάν και οδοντόκρεμες (150). Η έρευνα δείχνει ότι η ενσωμάτωση AgNP στα καλλυντικά διασφαλίζει τη σταθερότητα της σύνθεσης χωρίς καθίζηση για περισσότερο από ένα χρόνο (65, 143).

Συμβάλλουν στην epούλωση πληγών κλείνοντας γρήγορα τις βλάβες, μειώνοντας την τοξικότητα και διευκολύνοντας την άμεση αποκατάσταση της στιβάδας του δέρματος στην περιοχή (143). Μελέτες που έχουν γίνει σε ζώα καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα των AgNP στην προαγωγή της epούλωσης των ιστών, στη μείωση της φλεγμονώδους απόκρισης και στην αναστολή των ενζύμων που εμπλέκονται στη φλεγμονή. Ο συνδυασμός αντιβακτηριακών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων καθιστά τα AgNP δυναμικά ενεργά συστατικά σε προϊόντα περιποίησης δέρματος, ιδιαίτερα σε σκευάσματα για τη θεραπεία της ακμής και δερματικών παθήσεων όπως η ψωρίαση. Τα AgNP διερευνώνται για διάφορες εφαρμογές, συμπεριλαμβανομένων αντηλιακών, σκευασμάτων ανακούφισης από ηλιακά εγκαύματα και τοπικών αναλγητικών, λόγω της epούλωσης των πληγών και των αντιφλεγμονωδών επιδράσεών τους, γεγονός που τα καθιστά πολύτιμα στις δερματολογικές θεραπείες (150).

Όπως ακριβώς και τα AuNP, τα AgNP παρουσιάζουν αντιβακτηριακές και αντιμυκητιακές ιδιότητες, οδηγώντας στην ευρεία χρήση τους σε διάφορες καλλυντικές συνθέσεις, συμπεριλαμβανομένων αντιιδρωτικών, αντιγηραντικών κρέμων και μάσκες προσώπου. Είναι αποτελεσματικοί αναστολείς διαφόρων μικροοργανισμών και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο της βακτηριακής ανάπτυξης σε διαφορετικά σκευάσματα (65). Η αποτελεσματικότητα αυτών των ιδιοτήτων εξαρτάται από το μέγεθος και το σχήμα, με μικρότερου μεγέθους σωματίδια να παρουσιάζουν υψηλότερη αποτελεσματικότητα, λόγω της υψηλότερης αναλογίας επιφάνειας προς όγκο (150, 149). Η βιομηχανία καλλυντικών χρησιμοποιεί τα AgNP ως συντηρητικά για την πρόληψη της μικροβιακής ανάπτυξης, διασφαλίζοντας την ποιότητα και την ασφάλεια των προϊόντων. Τα AgNP ενσωματώνονται σε προϊόντα περιποίησης δέρματος, καθαριστικά, σαπούνια σώματος και σαμπουάν κατά της πιτυρίδας, αντιμετωπίζοντας δερματικά προβλήματα που προκαλούνται από βακτήρια και προάγουν την στοματική υγεία προλαμβάνοντας την οδοντική κοιλότητα και τις δυσάρεστες στοματικές οσμές. Το σχήμα και το μέγεθος των AgNP συμβάλλουν στις ποικίλες αντιβακτηριακές τους ικανότητες, καθιστώντας τα ευέλικτα σε καλλυντικές

εφαρμογές (150). Οι αντιμυκητιακές ιδιότητες των AgNP προέρχονται από τη βλάβη που προκαλείται από τις ελεύθερες ρίζες που απελευθερώνονται από την επιφάνεια των νανοσωματιδίων. Τα AgNP επέδειξαν αξιοσημείωτα αντιμυκητιακά αποτελέσματα, διευκολύνοντας τη θεραπεία της ακμής και της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας. Τα AgNP βρέθηκαν επίσης αποτελεσματικά έναντι ζυμομυκήτων, όπως η *Candida glabrata* και η *Candida albicans*, υπεύθυνες για πολλές στοματικές λοιμώξεις, καθιστώντας τα κατάλληλα για συμπερίληψη σε οδοντόκρεμες (149). Επίσης, η ενσωμάτωση AgNP, σε βερνίκι νυχιών θεωρείται μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων των νυχιών των ποδιών (150). Τα σαμπουάν με AgNP συνιστώνται για την αντιμετώπιση προβλημάτων όπως η πιτυρίδα, ο κνησμός του τριχωτού της κεφαλής και η υπερβολική παραγωγή σμήγματος. Τα αντιδρωτικά που περιέχουν νανοσωματίδια αργύρου έχουν σχεδιαστεί για να εξαλείφουν τη δυσάρεστη οσμή που σχετίζεται με τον ιδρώτα (146). Οι αντιβακτηριακές ιδιότητες των AgNP αποδίδονται στη δυνατότητά τους να διαταράσσουν τα βακτηριακά κυτταρικά τοιχώματα, υποστηριζόμενη από έρευνες που υποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά τους έναντι των δερματόφυτων και τον ρόλο τους ως αντιμολυσματικοί παράγοντες. Επιπλέον, τα AgNP μπορεί να συμβάλλουν στην προστασία του δέρματος από την ατοπική δερματίτιδα, αν και ο συγκεκριμένος μηχανισμός παραμένει ασαφής (149).

Για τα AgNP, η απελευθέρωση ιόντων μέσω παθητικής διάχυσης θεωρείται ο κύριος μηχανισμός διαδερμικής χορήγησης ουσιών, αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να προσδιοριστεί εάν τα AgNP μεταφέρονται άθικτα ή ως ιόντα σε βαθύτερα στρώματα δέρματος. Αυτά τα υλικά προσφέρουν καλή βιοσυμβατότητα, βελτιωμένη σταθερότητα και συντονιζόμενη σύνθεση και λειτουργικότητα. Όπως και στα AuNP, διάφοροι παράγοντες, όπως το μέγεθος, το σχήμα, το επιφανειακό φορτίο, η σύνθεση του πυρήνα, η υδατοδιαλυτότητα και η λειτουργικότητα, επηρεάζουν σημαντικά την αλληλεπίδρασή τους με το δέρμα (144). Παράγοντες όπως η κατάσταση του δέρματος, το μέγεθος των σωματιδίων, το σχήμα, οι ιδιότητες της επιφάνειας, η σύνθεση και η μέθοδος εφαρμογής παίζουν ρόλο στη διείσδυση των νανοσωματιδίων. Μελέτες προτείνουν ότι μικρότερου μεγέθους AgNP μπορούν να διεισδύσουν στο άθικτο δέρμα και η διείσδυσή τους μπορεί να εξαρτάται από το σχήμα (150).

Μια ακόμη χρήση των AgNP στα καλλυντικά προϊόντα είναι στα αντηλιακά. Τα AgNP που παράγονται μέσω χημικής σύνθεσης παρουσιάζουν ανώτερη αποτελεσματικότητα

σε σύγκριση με τα νανοσωματίδια οξειδίου του ψευδαργύρου (ZnO). Η φιλική προς το περιβάλλον σύνθεση του AgNP με φυσικά φυτικά εκχυλίσματα χρησιμεύει ως αναγωγικός παράγοντας, ενισχύοντας την αντηλιακή προστασία από την υπεριώδη ακτινοβολία. Όταν ενσωματώνονται με ZnO και διοξείδιο του τιτανίου (TiO₂), τα AgNP μειώνουν το μέγεθος και τη διαφάνειά τους. Αυτή η τροποποίηση τους επιτρέπει να απορροφούν επιλεκτικά το υπεριώδες φως αποφεύγοντας την απορρόφηση του ορατού φωτός, καθιστώντας τα ένα πολύτιμο συστατικό στα αντηλιακά (149).

Στην Ευρώπη, η ασφάλεια του AgNP για στοματικά και δερματικά καλλυντικά προϊόντα παραμένει αβέβαιη. Στις ΗΠΑ, η έλλειψη κανονισμών FDA εγείρει ανησυχίες σχετικά με τις αντιβακτηριακές ιδιότητες των καλλυντικών (65). Η SCCS τον Οκτώβριο του 2018, εξέδωσε Opinion για τα AgNP. Το αίτημα προς την Επιστημονική Επιτροπή περιλαμβάνει γνωμοδότηση σχετικά με την ασφάλεια του AgNP όταν χρησιμοποιείται σε καλλυντικά, συμπεριλαμβανομένων οδοντόκρεμων και προϊόντων περιποίησης δέρματος, με μέγιστο όριο συγκέντρωσης 1%. Η SCCS, με βάση τα επιστημονικά δεδομένα που παρέχονται, εκφράζει περιορισμούς και μεγάλα κενά δεδομένων στην υποβολή. Τα δεδομένα βρέθηκαν να είναι περιορισμένα, να μην ευθυγραμμίζονται πλήρως με τις οδηγίες SCCS και να μην λαμβάνεται υπόψη η σχετική ανοιχτή βιβλιογραφία για την τοξικότητα του AgNP. Λόγω αυτών των μεγάλων κενών δεδομένων, η SCCS δεν είναι σε θέση να καταλήξει σε συμπέρασμα σχετικά με την ασφάλεια του AgNP για στοματικά και δερματικά καλλυντικά προϊόντα (151).

7.2 ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΒΑΣΙΣΜΕΝΑ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΑΚΑ (CARBON-BASED NANOPARTICLES)

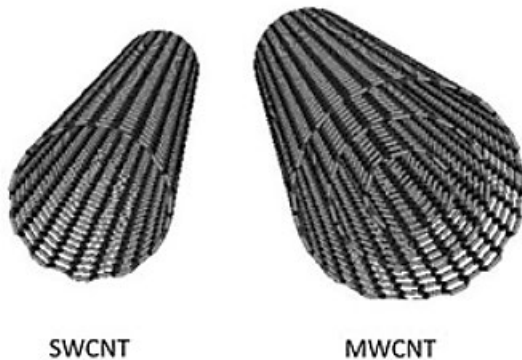
Τα νανοσωματίδια με βάση τον άνθρακα, που χαρακτηρίζονται από μοναδικά χαρακτηριστικά όπως οι ενεργές ομάδες που διευκολύνουν τις αλληλεπιδράσεις με άλλα μόρια, έχουν επιδείξει σημαντικές εφαρμογές σε διάφορους τομείς της επιστήμης, λόγω των φυσικοχημικών και βιολογικών ιδιοτήτων τους. Πρόσφατα, τα νανοϋλικά με βάση τον άνθρακα έχουν συγκεντρώσει αυξημένη προσοχή για τις χαρακτηριστικές

ιδιότητές τους, όπως η μεγάλη αναλογία επιφάνειας προς όγκο, η εξαιρετική βιοσυμβατότητα και η ικανότητα για τροποποίηση της επιφάνειας. Αυτές οι ιδιότητες τα καθιστούν εξαιρετικά ελκυστικά για ποικίλες εφαρμογές. Ο άνθρακας είναι ένα ξεχωριστό στοιχείο που βρίσκεται στη φύση και χαρακτηρίζεται από μια δομή με τέσσερις θέσεις ηλεκτρονίων στο εξωτερικό του κέλυφος. Αυτή η μοναδική διάταξη επιτρέπει στον άνθρακα να εμπλέκεται σε ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις με άλλα άτομα άνθρακα (152).

7.2.1 ΝΑΝΟΣΩΛΗΝΕΣ (NANOTUBES/ CNTs)

Συντέθηκαν για πρώτη φορά από τον Lijima το 1991 και από τότε, οι νανοσωλήνες άνθρακα έχουν βρει εφαρμογές σε διάφορους τομείς της επιστήμης και της τεχνολογίας (153). Οι νανοσωλήνες άνθρακα (CNT) είναι κυλινδρικές δομές που αποτελούνται από άτομα άνθρακα και κατηγοριοποιούνται σε τύπους μονού τοιχώματος (SWCNT) και πολλαπλών τοιχωμάτων (MWCNT), με τις διαμέτρους να μετρώνται συνήθως σε νανόμετρα. Οι SWCNT αντιπροσωπεύουν έναν αλλότροπο άνθρακα που βρίσκεται μεταξύ κλωβών φουλερενίου και επίπεδου γραφενίου, με διαμέτρους στην περιοχή του

1nm. Οι MWCNT αποτελούνται από ένθετους νανοσωλήνες άνθρακα μονού τοιχώματος που συνδέονται ασθενώς με αλληλεπιδράσεις σύνδεσης van der Waals σε μια δομή δέντρου (152).



Εικόνα 7.2 - Διαφορετικοί τύποι CNT: μονού ή πολλαπλών τοιχωμάτων

Οι νανοσωλήνες παρουσιάζουν υδρόφοβες ιδιότητες, καθιστώντας τους αδιάλυτους στο νερό, και αυτό το χαρακτηριστικό περιορίζει την εφαρμογή τους. Για να ξεπεραστεί αυτός ο περιορισμός, χρησιμοποιούνται διάφορες μέθοδοι, συμπεριλαμβανομένης της προσρόφησης, της ηλεκτροστατικής αλληλεπίδρασης και του ομοιοπολικού δεσμού, με μια σειρά από ενώσεις και πολυμερή. Αυτές οι μέθοδοι

στοχεύουν να προσδώσουν έναν υδρόφιλο χαρακτήρα στους CNT, αποτρέποντας τη συσώρευσή τους και διευκολύνοντας τη χρήση τους (154).

Τα CNT, όταν μειώνονται στη νανοκλίμακα, έχουν επιδείξει αντιβακτηριακή δράση καταστρέφοντας βακτηριακές μεμβράνες μέσω της διαδικασίας φωτοοξειδωσης (64). Συγκεκριμένα, τα CNT έχουν επιδείξει ισχυρή αντιμικροβιακή δράση έναντι ανθεκτικών στα φάρμακα βακτηρίων, μυκήτων και ιών, ιδιαίτερα στο πλαίσιο της πρόληψης λοιμώξεων από εγκαύματα (152). Έχει αναφερθεί ισχυρή αντιμικροβιακή δράση των SWCNT έναντι του *Escherichia coli*, καθώς θα μπορούσαν να προκαλέσουν σοβαρή βλάβη στη μεμβράνη του που οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο. Επιπλέον, τα SWCNT είναι πιο τοξικά για τα βακτήρια από τα MWCNT. Η μικρότερη διάμετρος των SWCNT επέτρεψε την καλύτερη διείσδυση στο κυτταρικό τοίχωμα και η ανώτερη επιφάνεια τους διευκόλυνε την ενισχυμένη αλληλεπίδραση με την επιφάνεια του κυττάρου. Η σημασία του μεγέθους των νανοσωλήνων, όπως και το σχήμα τους, για την επίδρασή τους στην αντιμικροβιακή δράση είναι εμφανής. Τέλος, τα SWCNT με επιφανειακές ομάδες υδροξυλίου (-OH) και καρβοξυλίου (-COOH) εμφάνισαν βελτιωμένη αντιμικροβιακή δράση έναντι των αρνητικών και θετικών κατά Gram βακτηρίων, ενώ τα MWCNT με τις ίδιες επιφανειακές ομάδες δεν εμφάνισαν σημαντικές αντιμικροβιακές επιδράσεις (153).

Την τελευταία δεκαετία, εκτεταμένη έρευνα διερεύνησε τις ποικίλες και μοναδικές ιδιότητες των CNT, τοποθετώντας τα ως ικανά για την επούλωση πληγών. Τα νανοϋλικά με βάση τον άνθρακα αξιοποιούν τα εγγενή φυσικοχημικά χαρακτηριστικά τους, όπως η υδρόφοβη δομή και η δημιουργία δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) σε περιοχές που έχουν υποστεί βλάβη, για να επιταχύνουν βασικές οδούς σηματοδότησης που ενισχύουν τη διαδικασία επούλωσης πληγών πιο γρήγορα από τις συμβατικές μεθόδους. Στον τομέα της αναγέννησης του δέρματος, εκτενείς μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην αγγειογένεση, μια κρίσιμη πτυχή της επούλωσης πληγών. Τα CNT χρησιμεύουν ως παραδείγματα αγγειογενετικών σωματιδίων (152).

Έχουν τη δυνατότητα να χρησιμεύσουν ως εξαιρετικά προηγμένοι νανοφορείς για την αποτελεσματική παροχή φαρμάκων και βιομορίων, χάρη στην εκτεταμένη επιφάνεια και τις χαρακτηριστικές οπτικές και ηλεκτρικές τους ιδιότητες. Αυτοί οι νανοσωλήνες μπορούν να σχηματίσουν μη ομοιοπολικά ή ομοιοπολικά συζεύγματα με φάρμακα,

βιομόρια και νανοσωματίδια, συμβάλλοντας στη δημιουργία ενός καινοτόμου συστήματος χορήγησης φαρμάκων και βιομορίων (154).

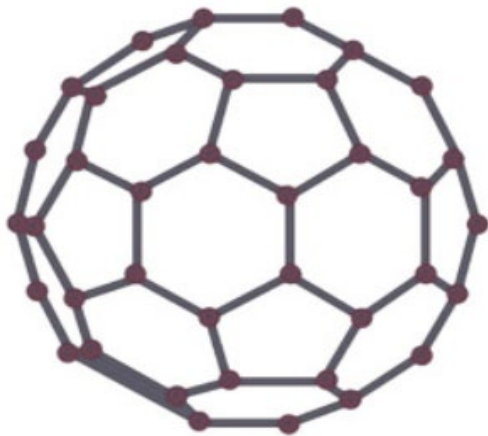
Αυτά τα ελαφριά μόρια έχουν βρει εφαρμογές σε καλλυντικά, συμπεριλαμβανομένων χρωστικών μαλλιών και προϊόντων μαλλιών με βάση τα πεπτίδια, με διπλώματα ευρεσιτεχνίας που έχουν κατατεθεί σε αυτόν τον τομέα. Οι νανοσωλήνες άνθρακα, σε μέγεθος σωματιδίων 100nm, δρουν ως αντιοξειδωτικά. Πρόσφατες μελέτες έχουν ενσωματώσει το υαλουρονικό οξύ σε νανοσωλήνες άνθρακα για πιθανή χρήση σε καθημερινά προϊόντα, αν και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση. Μια μελέτη ενσωμάτωσε λιγνίνη, οξείδιο γραφενίου και MWCNT σε αντηλιακά γαλακτώματα, που έδειξαν ικανότητα προστασίας από τον ήλιο και σταθερότητα στην υπεριώδη ακτινοβολία (66). Τα CNT εμφανίζουν ισχυρή συγγένεια για σύνδεση με τα κύτταρα των τριχών, με αποτέλεσμα παρατεταμένο χρωματισμό των μαλλιών, βελτιωμένη απαλότητα και αυξημένο όγκο στα μαλλιά (64). Έχουν κατατεθεί πολλά διπλώματα ευρεσιτεχνίας για προϊόντα που σχετίζονται με τη χρήση CNT, συμπεριλαμβανομένων βαφών μαλλιών και καλλυντικών συνθέσεων που περιέχουν CNT, καθώς και σκευάσματα CNT με βάση πεπτίδια (67).

7.2.2 ΦΟΥΛΕΡΕΝΙΑ (FULLERENES)

Τα φουλερένια, που συχνά αναφέρονται ως "Buckyballs", είναι σφαιρικές δομές με περιττό αριθμό δακτυλίων άνθρακα, γνωστές για την αντιοξειδωτική τους δράση ως δεσμευτές ελεύθερων ριζών, που συμβάλλουν στην αναζωογόνηση του δέρματος (64). Υπάρχουν διάφοροι τύποι φουλερενίων με βάση τον αριθμό των ατόμων άνθρακα. Το C60 είναι ο πιο διαδεδομένος και σταθερός τύπος, με 60 άτομα άνθρακα. Με τα χρόνια, έχουν ανακαλυφθεί διάφορα φουλερένια ανώτερης τάξης όπως C70, C76, C84, C90, C94 και φουλερένια χαμηλότερης τάξης όπως C36 και C28 (142).

Αυτές οι δομές παρουσιάζουν αξιοσημείωτες αντιοξειδωτικές ιδιότητες, τοποθετώντας τις ως πολλά υποσχόμενους υποψηφίους για εφαρμογές επούλωσης πληγών. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι τα φουλερένια έχουν την ικανότητα να εξαλείφουν τις δραστικές μορφές οξυγόνου/αζώτου, παίζοντας καθοριστικό ρόλο στην ενίσχυση των φλεγμονωδών φάσεων της διαδικασίας επούλωσης πληγών (152). Τα φουλερένια

έχουν επίσης δείξει δυνατότητες για την προώθηση της ανάπτυξης των μαλλιών, πιθανώς συνδεδεμένη με τις αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες. Η χρήση φουλερενίου σε αντηλιακά έχει διερευνηθεί για το ρόλο του στην ενίσχυση της αντιοξειδωτικής ικανότητας του δέρματος και στην πρόληψη της βλάβης από την υπεριώδη ακτινοβολία (64), μετριάζοντας έτσι τις επιπτώσεις των βλαβών, όπως η υπερμελάγχρωση και οι ρυτίδες (65). Μελέτες *in vitro* σε κύτταρα ανθρώπινου δέρματος έδειξαν ότι τα παράγωγα φουλερενίου μείωσαν αποτελεσματικά τις δραστικές μορφές οξυγόνου και την απόπτωση, παράλληλα με την πρόκληση άλλων μορφολογικών αλλαγών (64).



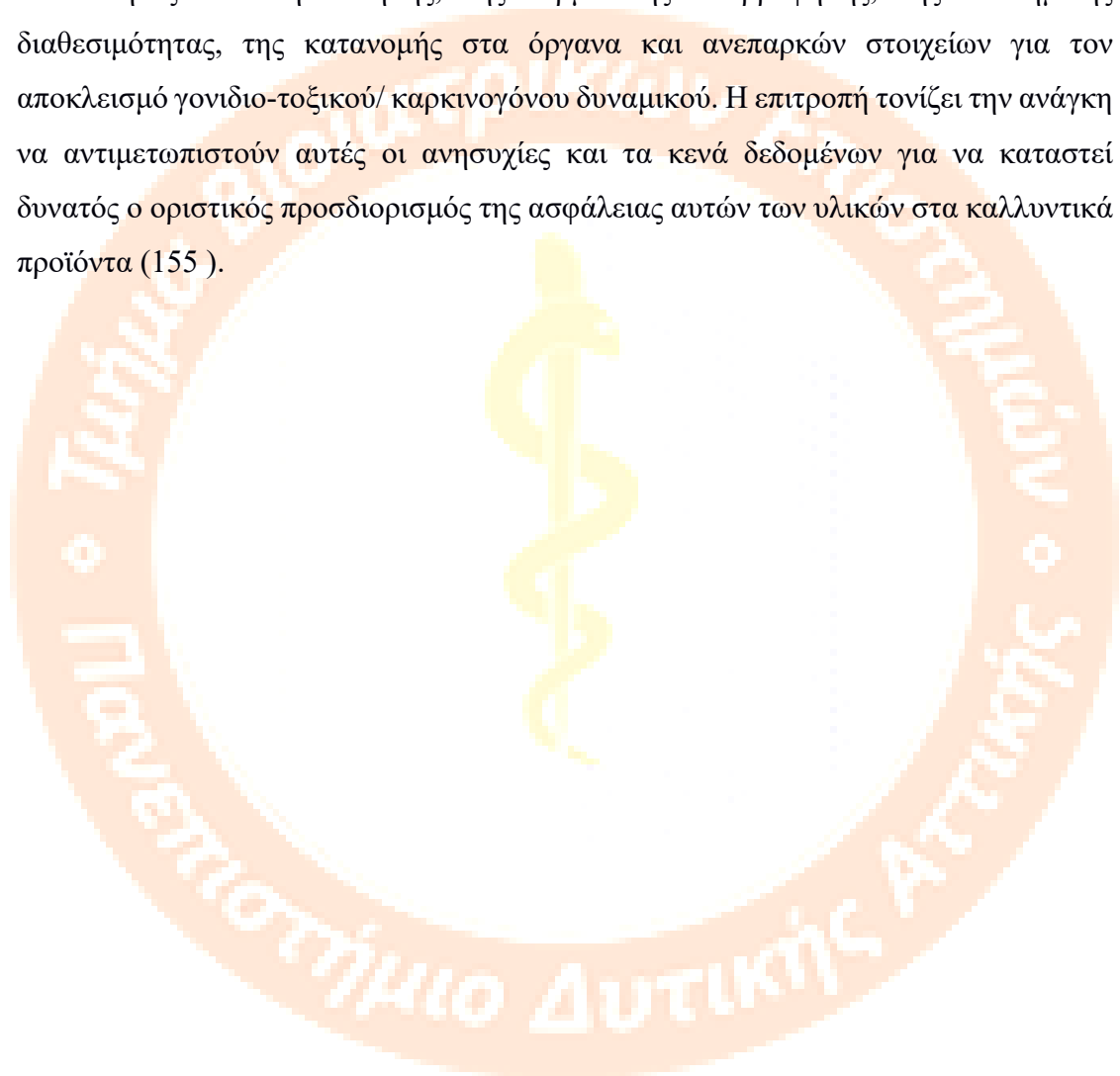
Εικόνα 7.3 – Δομή φουλερενίου

Έχουν επιδείξει αντιμικροβιακή δράση ενάντια σε διάφορα βακτήρια, συμπεριλαμβανομένων των *E. coli*, *Salmonella* και *Streptococcus spp.* Οι ερευνητές έχουν εξερευνήσει τις αντιμικροβιακές εφαρμογές των φουλερενίων λόγω της ικανότητάς τους να αλληλεπιδρούν με τις βιολογικές μεμβράνες. Μεταξύ τριών κατηγοριών ενώσεων φουλερενίου, θετικά φορτισμένα, ουδέτερα και αρνητικά φορτισμένα, τα κατιονικά παράγωγα εμφάνισαν την πιο σημαντική αντιβακτηριακή δράση στο *E. coli* και το *Shewanella oneidensis*, ενώ τα ανιονικά παράγωγα ήταν σε μεγάλο βαθμό μη αποτελεσματικά. Αυτή η απόκλιση αποδίδεται σε ισχυρές αλληλεπιδράσεις μεταξύ αρνητικά φορτισμένων βακτηρίων και κατιονικών φουλερενίων (153).

Παρά το γεγονός ότι είναι εξαιρετικά υδρόφοβα και αδιάλυτα σε υδατικά διαλύματα λόγω της φύσης τους με βάση τον άνθρακα, τα φουλερένια μπορούν να τροποποιηθούν με επιφανειοδραστικές ουσίες, ανοίγοντας νέες δυνατότητες στον τομέα των καλλυντικών (64, 65, 76).

Τον Οκτώβριο του 2023, η SCCS εξέδωσε *Opinion* για τη χρήση των φουλερενίων στα καλλυντικά προϊόντα. Καταλήγει στο συμπέρασμα ότι, με βάση τα επιστημονικά δεδομένα που παρέχονται, δεν μπορεί να προσδιορίσει την ασφάλεια των φουλερενίων όταν χρησιμοποιούνται σε καλλυντικά προϊόντα, λαμβάνοντας υπόψη τις μέγιστες

συγκεντρώσεις και προδιαγραφές που αναφέρονται μέσω του CPNP και προβλέψιμες συνθήκες έκθεσης. Η αξιολόγηση αποκαλύπτει αβεβαιότητες και κενά δεδομένων που σχετίζονται με φυσικοχημικές, τοξικο-κινητικές και τοξικολογικές πτυχές. Συγκεκριμένα, η SCCS δεν μπορεί να αποκλείσει το γονοτοξικό δυναμικό των φουλερενίων (C60 και C70). Η SCCS εντοπίζει διάφορες επιστημονικές ανησυχίες, συμπεριλαμβανομένων των πιθανών προσμείξεων, της φωτο-τοξικότητας, της δυνατότητας ευαισθητοποίησης, της δερματικής απορρόφησης, της συστημικής διαθεσιμότητας, της κατανομής στα όργανα και ανεπαρκών στοιχείων για τον αποκλεισμό γονιδιο-τοξικού/ καρκινογόνου δυναμικού. Η επιτροπή τονίζει την ανάγκη να αντιμετωπιστούν αυτές οι ανησυχίες και τα κενά δεδομένων για να καταστεί δυνατός ο οριστικός προσδιορισμός της ασφάλειας αυτών των υλικών στα καλλυντικά προϊόντα (155).



8. NANOKΡΥΣΤΑΛΛΟΙ (NANOCRYSTALS)

Οι νανοκρύσταλλοι αποτελούνται από εκατοντάδες και χιλιάδες άτομα της δραστικής ουσίας, σχηματίζοντας συστάδες με υψηλή αναλογία επιφάνειας προς όγκο. Αυτή η μοναδική δομή ενισχύει τη διαλυτότητα και τη βιοδιαθεσιμότητα, καθιστώντας τους νανοκρυστάλλους ιδιαίτερα κατάλληλους για την παροχή ελάχιστα διαλυτών ουσιών (64). Οι νανοκρύσταλλοι, που κυμαίνονται σε μέγεθος από 1 έως 1000nm, αποτελούνται από στερεά σωματίδια της δραστικής ουσίας και παρέχουν μια μεγάλη επιφάνεια μέσω της διαδικασίας μείωσης των σωματιδίων στη νανοκλίμακα (nanonization) (156). Αυτή η μείωση μεγέθους προκαλεί τροποποιήσεις στις φυσικοχημικές ιδιότητες, οδηγώντας σε αύξηση της κινητικής διαλυτότητας (157). Ωστόσο, η αυξημένη ελεύθερη επιφανειακή ενέργεια μπορεί να οδηγήσει σε συσσωμάτωση και αποσταθεροποίηση, καθιστώντας αναγκαία τη χρήση πολυμερών ή επιφανειοδραστικών ουσιών για σταθερούς νανοκρυστάλλους (156, 158). Το σημαντικό πλεονέκτημα αυτών των φορέων έγκειται στην εξαιρετική τους ικανότητα φόρτωσης φαρμάκου, διευκολύνοντας την επίτευξη υψηλών θεραπευτικών συγκεντρώσεων στο σημείο στόχο. Πολυάριθμα παραδείγματα στη βιβλιογραφία υπογραμμίζουν την ενισχυμένη διείσδυση στο δέρμα σε σύγκριση με τις συμβατικές μορφές. Η βελτιωμένη διείσδυση των νανοκρυστάλλων μπορεί να αποδοθεί σε μια αυξημένη κλίση συγκέντρωσης, ενισχύοντας την παθητική διάχυση των δραστικών συστατικών μέσω των στρωμάτων του δέρματος (158). Επιπλέον, η φύση του υλικού σε νανομεγέθη συμβάλλει στην ενισχυμένη συγκολλητικότητα της μεμβράνης, ένα φαινόμενο παρόμοιο με το «φαινόμενο gecko», όπου τα μικρότερα σωματίδια παρουσιάζουν αυξημένη προσκόλληση λόγω υψηλότερης αναλογίας επιφάνειας προς όγκο (157).

Τα καλλυντικά οφέλη των νανοκρυστάλλων είναι πολύπλευρα και συμβάλλουν σημαντικά στη χρήση τους. Τα βασικά πλεονεκτήματα περιλαμβάνουν:

1. Φόρτωση υψηλών ενεργών συστατικών: Οι νανοκρύσταλλοι επιτρέπουν υψηλή ικανότητα φόρτωσης ενεργών συστατικών, με την ίδια την δραστική ουσία να χρησιμεύει ως σύστημα χορήγησης.

2. Διαβαθμίσεις συγκέντρωσης: Οι νανοκρύσταλλοι, λόγω της μεγαλύτερης επιφάνειας και του μικρότερου μεγέθους σωματιδίων, δημιουργούν υψηλότερη διαλυτότητα κορεσμού και ταχύτητα διάλυσης. Αυτή η κλίση συγκέντρωσης διευκολύνει την αυξημένη παθητική διάχυση μεταξύ του τοπικά εφαρμοζόμενου σκευάσματος και της μεμβράνης του δέρματος, ενισχύοντας την παροχή των μορίων της δραστικής ουσίας.

3. Μικρό μέγεθος σωματιδίων: Το μικρό μέγεθος σωματιδίων των νανοκρυστάλλων συμβάλλει στη συμβατότητά τους και στη βελτιωμένη διείσδυσή τους στον ιστό του δέρματος, είτε απευθείας είτε μέσω των τριχοθυλακίων. Η αυξημένη συνολική επιφάνεια ενισχύει τη χρήση της ουσίας. Ωστόσο, το βέλτιστο μέγεθος μπορεί να διαφέρει για διαφορετικούς νανοκρυστάλλους και η επιλογή ή ο συνδυασμός μεγεθών μπορεί να επηρεάσει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες (159).

Τα παραπάνω οφέλη και κατά συνέπεια η αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα των νανοκρυστάλλων, είχε ως αποτέλεσμα την εισαγωγή στην αγορά διάφορων καλλυντικών προϊόντων με βάση τους νανοκρυστάλλους (149). Συγκεκριμένα, η Juvedical, το πρώτο προϊόν νανοκρυστάλλων που διατίθεται στο εμπόριο το 2000 από τη Juvena, χρησιμοποίησε την τεχνολογία των νανοκρυστάλλων με βάση τη ρουτίνη. Άλλα παραδείγματα περιλαμβάνουν το Platinum Rare της La Prairie, που διαθέτει νανοκρυστάλλο με βάση την εσπεριδίνη και το Renergie Microlift της Lancome, το οποίο ενσωματώνει νανοκρυστάλλους ZnO σε μια ενυδατική κρέμα (149, 159). Η εισαγωγή των νανοκρυστάλλων που περιέχουν ελάχιστα διαλυτά αντιοξειδωτικά, όπως η ρουτίνη, η απιγενίνη και η εσπεριδίνη, σηματοδότησε μια σημαντική εξέλιξη στη σύνθεση καλλυντικών προϊόντων προστασίας για το δέρμα και αντιγήρανσης. Αυτοί οι νανοκρύσταλλοι, όταν ενσωματώθηκαν σε δερματικές κρέμες και λοσιόν, επέδειξαν ενισχυμένη διαλυτότητα των δραστικών συστατικών (160). Παραδόξως, μια δερματική σύνθεση που περιέχει νανοκρυστάλλους ρουτίνης επέδειξε περίπου 1000 φορές υψηλότερη αντιοξειδωτική δράση in-vivo σε σύγκριση με ένα υδατοδιαλυτό παράγωγο ρουτίνης, το γλυκοζίτη ρουτίνης. Η αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής δράσης βασίστηκε στην αύξηση του παράγοντα αντηλιακής προστασίας (SPF) μετά την ακτινοβολία του δέρματος, με συγκέντρωση σκευάσματος 0,01% διαλυμένης ρουτίνης στο σκεύασμα νανοκρυστάλλων, έναντι 5% γλυκοζίτη ρουτίνης (161).

Νανοκρύσταλλοι που ενσωματώνουν διάφορα συστατικά έχουν υποβληθεί σε εκτενείς μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους, που σχετίζεται με τα καλλυντικά

προϊόντα και μελλοντικές προοπτικές σε αυτόν τον τομέα. Αυτά περιλαμβάνουν την αντιμετώπιση χρόνιων φλεγμονωδών αντιδράσεων που σχετίζονται με την ακμή, όπου οι ναοκρύσταλλοι, όπως η οριδονίνη και το εκχύλισμα του γλυκοζίτη από το φυτό *Centella asiatica*, δείχνουν πολλά υποσχόμενα για την ανακούφιση της φλεγμονής και την προώθηση της επισκευής του δέρματος. Επιπλέον, η χρήση της υδρογέλης ναοκρυστάλλου αζελαϊκού οξέος, καταδεικνύει αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας ακμής του προσώπου. Στον τομέα της αντιβακτηριακής αποτελεσματικότητας, οι ναοκρύσταλλοι που περιέχουν φουσιδικό οξύ αποδεικνύονται αποτελεσματικοί έναντι του *Staphylococcus aureus* και άλλων βακτηρίων, επιδεικνύοντας τις δυνατότητές τους στην αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων του δέρματος. Επιδεικνύουν επίσης ικανότητες στην λεύκανση του δέρματος, με σκευάσματα ναοκρυστάλλων με φλορετίνη και νιασιναμίδη, που παρουσιάζουν αξιοσημείωτη ικανότητα αναστολής της τυροσινάσης. Επιπλέον, οι πλούσιοι σε αντιοξειδωτικά ναοκρύσταλλοι, όπως αυτοί που περιέχουν κερσετίνη, δείχνουν πολλά υποσχόμενοι για την αντιμετώπιση της γήρανσης του δέρματος αναστέλλοντας τις ελεύθερες ρίζες. Η προστασία από την υπεριώδη ακτινοβολία είναι ένας άλλος τομέας όπου οι ναοκρύσταλλοι εμφανίζουν δυνατότητες, αφού αποτρέπουν τη διείσδυση της UVA στο χόριο. Οι ναοκρύσταλλοι συμβάλλουν σε στρατηγικές κατά της ρύπανσης, στην ανακούφιση από τον πόνο μέσω τοπικής χορήγησης μελοξικάμης και στην επιδιόρθωση και αναγέννηση του δέρματος, με το συνένζυμο Q10. Η συνεχής έρευνα είναι απαραίτητη για την περαιτέρω διερεύνηση και βελτιστοποίηση των δυνατοτήτων των ναοκρυστάλλων σε αυτές τις εφαρμογές (159).

9. ΦΥΣΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Τα εξωτερικά ερεθίσματα, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρικών, μηχανικών ή φυσικών ερεθισμάτων, αναγνωρίζονται για την ικανότητά τους να αυξάνουν τη διαπερατότητα των φαρμάκων και των βιομορίων μέσω του δέρματος σε σύγκριση με τη συμβατική τοπική εφαρμογή. Αυτή η προσέγγιση είναι γνωστό ότι παρέχει αποτελεσματικά ουσίες στο δέρμα. Επιπλέον, αυτή η ενισχυμένη μέθοδος διαδερμικής χορήγησης ουσιών έχει τη δυνατότητα να επιταχύνει τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα των χορηγούμενων ουσιών (14). Επιπλέον, για μεγάλα μόρια με πολικές ή/και φορτισμένες ομάδες, συνήθως υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί στη διαδερμική χορήγησή τους. Παρόλα αυτά, οι τεχνολογίες φυσικής ενίσχυσης αντιμετωπίζουν ενεργά αυτές τις προκλήσεις και παρέχουν ισχυρές και καινοτόμες στρατηγικές για την αντιμετώπιση προβλημάτων που σχετίζονται με τη διαδερμική εφαρμογή (101).

Οι φυσικές μέθοδοι έχουν συγκεντρώσει ενδιαφέρον για την εφαρμογή τους σε συνδυασμό με νανοφορείς. Η συνεργιστική δράση αυτών των μεθόδων μπορεί να υπερνικήσει αποτελεσματικά τη χαμηλή διαπερατότητα του εξωτερικού στρώματος του δέρματος, της κεράτινης στιβάδας, με αποτέλεσμα την ενισχυμένη διείσδυση των δραστικών ουσιών. Μέθοδοι φυσικής ενίσχυσης, ιδιαίτερα μικροβελόνες, ιοντοφόρηση, υπερηχοί και ηλεκτροπόρωση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με νανοφορείς για να ενισχύσουν συνεργιστικά τη διείσδυση ουσιών μέσα στο δέρμα (162).

9.1 ΙΟΝΤΟΦΟΡΗΣΗ (IONTOPHORESIS)

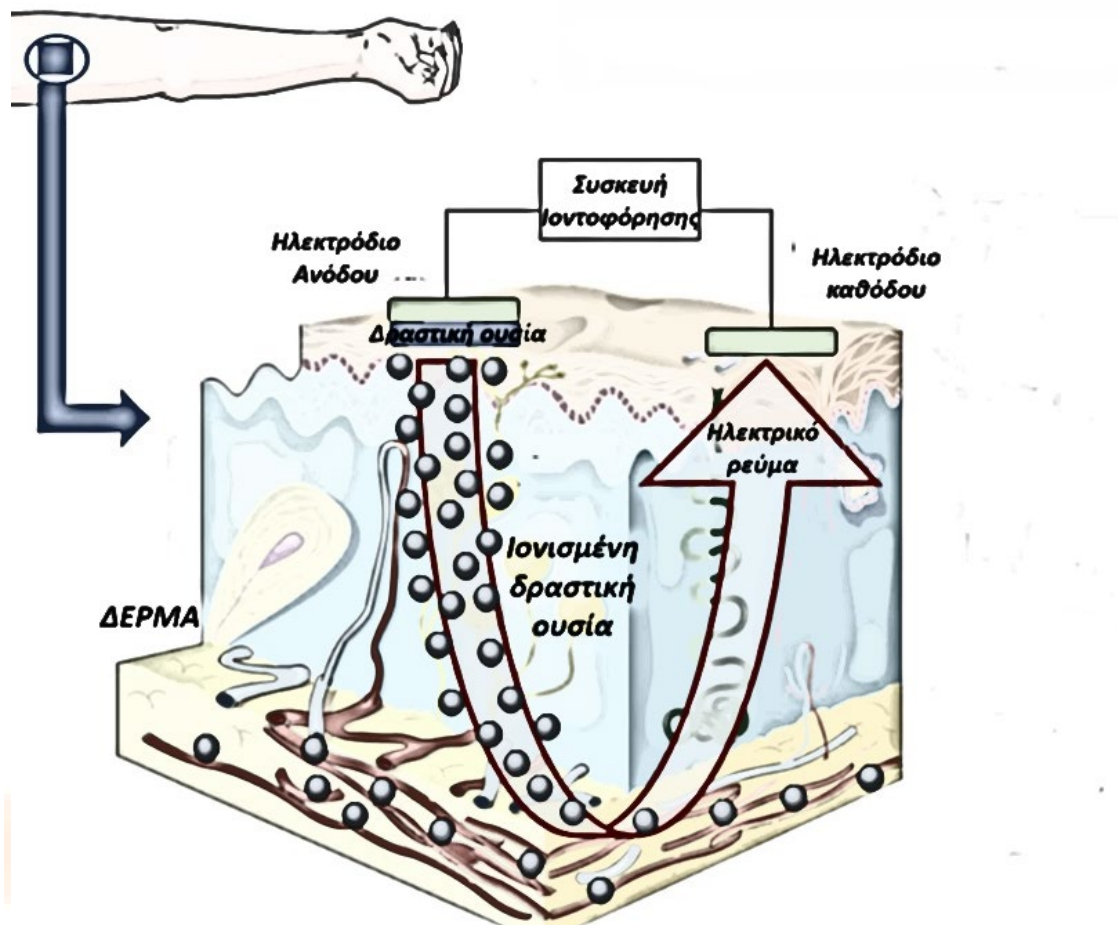
Η ιοντοφόρηση βασίζεται στην εφαρμογή ήπιων ηλεκτρικών ρευμάτων για την ενίσχυση της διείσδυσης του δέρματος, κυρίως μέσω της ηλεκτρομετανάστευσης

ιόντων εντός του εφαρμοζόμενου ηλεκτρικού πεδίου. Επιπλέον, η ηλεκτροόσμωση και, σε μικρότερο βαθμό, η βελτιωμένη παθητική διάχυση συμβάλλουν στην αποτελεσματικότητα αυτής της μεθόδου (163). Εάν ο στόχος είναι να απελευθερωθεί μια θετικά φορτισμένη ουσία, θα πρέπει να διαλυθεί σε έναν ηλεκτρολύτη με την ίδια πολικότητα. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιεί ηλεκτρική ενέργεια για να αυξήσει τη διείσδυση ηλεκτρικά φορτισμένων ενώσεων. Η ποσότητα της χορηγούμενης ουσίας μπορεί να ελεγχθεί ρυθμίζοντας το εφαρμοζόμενο ρεύμα, καθιστώντας το κατάλληλο για διαδερμική χορήγηση πεπτιδίων (164).

Η ιοντοφόρηση έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην ενίσχυση της διείσδυσης στο δέρμα και στην αύξηση του ρυθμού απελευθέρωσης ουσιών με χαμηλό προφίλ απορρόφησης ή διείσδυσης. Η αποτελεσματικότητα της ιοντοφόρησης επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η πολικότητα, το σθένος και η κινητικότητα του μορίου του φαρμάκου, τα χαρακτηριστικά του εφαρμοζόμενου ηλεκτρικού κύκλου και το σκεύασμα που περιέχει την ουσία (14). Στην ιοντοφόρηση τα μόρια της ουσίας πρέπει να ιονίζονται για να είναι υδατοδιαλυτά. Η ιοντοφόρηση επιτρέπει την παροχή μορίων που μπορεί να μην είναι κατάλληλα για παθητική χορήγηση στην κεράτινη στιβάδα. Ενώ οι απαιτήσεις της σύνθεσης για την ιοντοφόρηση διαφέρουν από αυτές για τα λιπόφιλα μόρια που χορηγούνται μέσω συμβατικών διαδερμικών μεθόδων, η κατάλληλη τροποποίηση των φυσικοχημικών ιδιοτήτων επιτρέπει σε αφορτίστα και αδιάλυτα στο νερό μόρια να χρησιμοποιηθούν για ιοντοφόρηση (165).

Σύμφωνα με το νόμο του Faraday, είτε πρόκειται για ρεύμα παλμού είτε για σταθερό ρεύμα, η παροχή ιόντων παραμένει ίση όταν το μέσο ρεύμα είναι το ίδιο. Είναι σημαντικό να αποφεύγετε τα υπερβολικά υψηλά ρεύματα, διασφαλίζοντας ότι η ένταση του ρεύματος αυξάνεται διατηρώντας παράλληλα την ανοχή του δέρματος. Όταν η τάση είναι σταθερή, η μείωση της αντίστασης του δέρματος ενισχύει το ρεύμα. Επιπλέον, το pH του διαλύματος αποδείχθηκε ότι είναι ένας παράγοντας που επηρεάζει την ποσότητα εναπόθεσης με την πάροδο του χρόνου, με υψηλότερο pH να ενισχύει την εναπόθεση αρνητικά φορτισμένων μορίων (166). Οι βασικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη χορήγηση του φαρμάκου ιοντοφόρησης περιλαμβάνουν το μέγεθος του εφαρμοζόμενου ρεύματος, τη διάρκεια του εφαρμοζόμενου ρεύματος και τη συνολική

επιφάνεια του δέρματος που εκτίθεται σε ένα ενεργό ηλεκτρόδιο (167).



Εικόνα 9.1 - Βασική αρχή πίσω από τη χορήγηση ουσιών με ιοντοφόρηση: Τα φορτισμένα ιόντα προωθούνται στο δέρμα υπό την επίδραση ηλεκτροδίου παρόμοιου φορτίου, ενώ το αντίθετο ηλεκτρόδιο ολοκληρώνει το κύκλωμα

Ο ερεθισμός του δέρματος κατά τη διάρκεια της ιοντοφόρησης αποδίδεται εν μέρει στην πόλωση που προκαλείται από επαγωγή συνεχούς ρεύματος. Αυτή η πόλωση μπορεί να μετριαστεί με την εφαρμογή ρεύματος σε μια κυματομορφή παλμών υψηλής συχνότητας, ειδικά με σύντομη αντιστροφή του ρεύματος κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου (166).

Η ιοντοφόρηση χρησιμοποιείται ενεργά για την παροχή θεραπευτικών παραγόντων στο δέρμα, παρέχοντας ενισχυμένα καλλυντικά οφέλη σε διάφορες δερματικές παθήσεις. Η χρήση ηλεκτρικού ρεύματος και δραστικών ουσιών μπορεί να αποδώσει ανώτερα αποτελέσματα στη θεραπεία της υπερμελάγχρωσης, του μελάσματος, της γήρανσης

του δέρματος, των ουλών ακμής, των υπερτροφικών ουλών, της κυτταρίτιδας και άλλων καλλυντικών-δερματικών προβλημάτων (3).

Μια καινοτόμος προσέγγιση παρουσιάστηκε, όπου η ιοντοφόρηση συνδυάστηκε με μικροβελόνες. Αυτή η συνδυασμένη προσέγγιση είχε ως αποτέλεσμα πάνω από 99% διείσδυση στο δέρμα, ενισχυμένη βιοσυμβατότητα και ελάχιστη κυτταροτοξικότητα χωρίς να προκαλεί ερεθισμό (167).

9.2 ΗΛΕΚΤΡΟΠΟΡΩΣΗ (ELECTROPORATION)

Στην ηλεκτροπόρωση, σε αντίθεση με την ιοντοφόρηση, εφαρμόζονται παλμοί υψηλής τάσης που κυμαίνονται από 50 έως 500V για σύντομους χρόνους έκθεσης, της τάξης των χιλιοστών του δευτερολέπτου, για να διαταράξουν την οργάνωση των λιπιδίων στην κεράτινη στιβάδα (165, 14, 167). Η πρόκληση παροδικών δομικών διαταραχών στη μεμβράνη της λιπιδικής διπλοστιβάδας διευκολύνει τη διείσδυση μορίων από μικρά έως μεγάλα μεγέθη (166).

Η αποτελεσματικότητα της διαδερμικής διείσδυσης που προκαλείται από ηλεκτροπόρωση επηρεάζεται από τις παραμέτρους της σύνθεσης και τις φυσικοχημικές ιδιότητες του μορίου της ουσίας. Η αύξηση των ηλεκτρικών παραμέτρων, όπως η τάση παλμού, η διάρκεια και ο ρυθμός, ενισχύει τη μεταφορά της ουσίας. Αυτή η μέθοδος είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για υδρόφιλες ουσίες μεγάλου μοριακού βάρους και βιομόρια (167).

Η ηλεκτροπόρωση θεωρείται ένα μη θερμικό φαινόμενο, αλλά παράγοντες όπως η θέρμανση Joule μπορεί να επηρεάσουν τη διαδικασία. Η τοπική θερμοκρασία αυξάνεται κατά τη διάρκεια της ηλεκτροπόρωσης. Η διαδικασία λαμβάνει χώρα σε μια εξαιρετικά εντοπισμένη θέση μέσα στο δέρμα, ιδιαίτερα στην κεράτινη στιβάδα, με πιθανές εφαρμογές για τη χορήγηση μακρομοριακών ουσιών. Σημειωτέον, η ηλεκτροπόρωση μπορεί επίσης να συμβεί στη συμβατική ιοντοφόρηση όταν εφαρμόζεται χαμηλή τάση για μεγάλο χρονικό διάστημα (166).

Παρά τη σημαντική βελτίωση των επιπέδων μεταφοράς σε σύγκριση με την παθητική χορήγηση, η ηλεκτροπόρωση αντιμετωπίζει περιορισμούς in-vivo και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των τοξικολογικών εκτιμήσεων του δέρματος (101). Το συνεχές ρεύμα υψηλής συχνότητας μπορεί δυνητικά να προκαλέσει βλάβη στο δέρμα, οδηγώντας σε προβλήματα όπως ερύθημα, έρπης και εγκαύματα. Η ηλεκτροπόρωση μπορεί να προκαλέσει ορισμένες επιπτώσεις όπως ερυθρότητα του δέρματος, εγκαύματα, πυρετό, ερεθισμό των νεύρων και μη αναστρέψιμη ηλεκτροπόρωση (166).

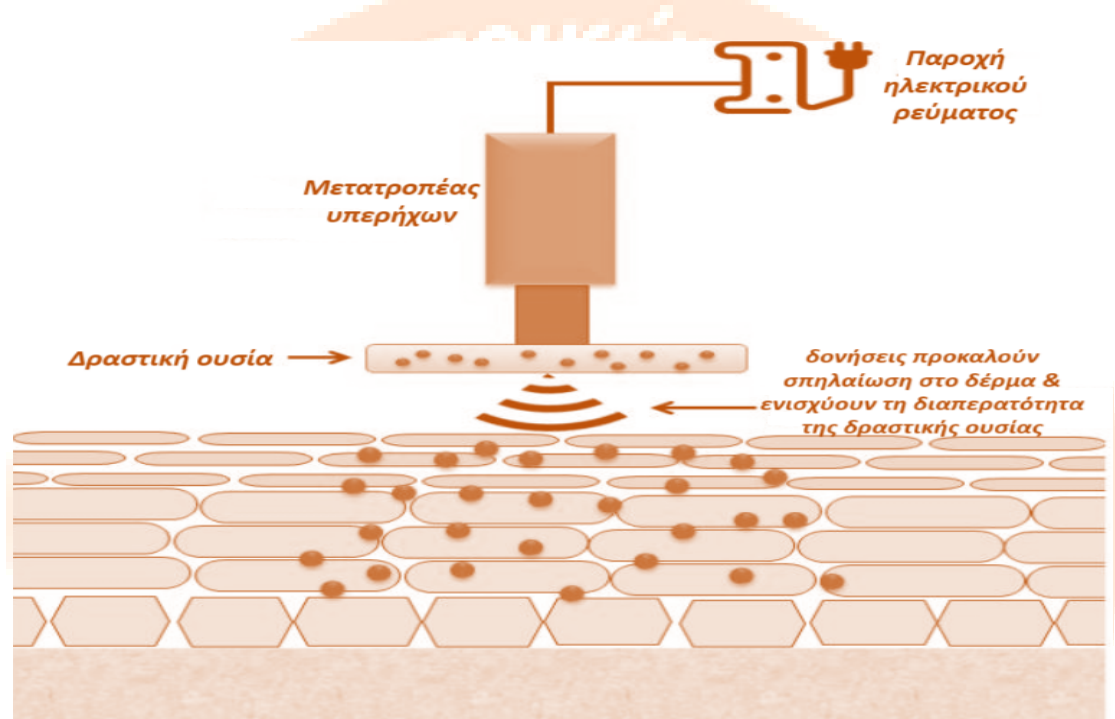
9.3 ΦΩΝΟΦΟΡΕΣΗ (SONOPHORESIS)

Η φωνοφόρηση είναι μια μη επεμβατική, φυσική τεχνική που χρησιμοποιεί υπερήχους για την ενίσχυση της διαδερμικής απορρόφησης. Αυτή η τεχνική λειτουργεί σε ένα ευρύ φάσμα συχνοτήτων από 20kHz έως 16MHz και ταξινομείται σε φωνοφόρηση χαμηλής συχνότητας και υψηλής συχνότητας (167). Η αποτελεσματικότητα της φωνοφόρησης εξαρτάται από παράγοντες όπως η συχνότητα, η ένταση και η διάρκεια εφαρμογής. Ο υπέρηχος χαμηλής συχνότητας, γύρω στα 20kHz, αναφέρεται ότι προκαλεί σημαντική επιδείνωση του δερματικού φραγμού, με αποτέλεσμα 1000 φορές μεγαλύτερη αύξηση στη μεταφορά ουσιών σε σύγκριση με τα συμβατικά μέσα (101). Η φωνοφόρηση χαμηλής συχνότητας φαίνεται πιο αποτελεσματική στην ενίσχυση της διαπερατότητας του δέρματος για ένα ευρύ φάσμα μορίων, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών (168). Σε αυτή τη μέθοδο, η ουσία συνδυάζεται με ένα συνδετικό μέσο, συνήθως μια υδρογέλη, για τη μετάδοση των υπερήχων (14, 168).

Ο μηχανισμός πίσω από την αυξημένη διαδερμική παροχή περιλαμβάνει σπηλαιώση, θερμικές επιδράσεις και μηχανικές επιδράσεις (101, 168). Η σπηλαιώση εμφανίζεται όταν τα υπερηχητικά κύματα δημιουργούν υψηλή θερμοκρασία και πίεση, οδηγώντας σε διαταραχή της δομής της διπλοστιβάδας των λιπιδίων στην κεράτινη στιβάδα. Αυτό το φαινόμενο σπηλαιώσης θεωρείται ο πρωταρχικός μηχανισμός που διευκολύνει τη διαδερμική χορήγηση των ουσιών στην φωνοφόρηση. Η θερμική απορρόφηση της ενέργειας υπερήχων αυξάνει τη θερμοκρασία, επιταχύνοντας τη μοριακή διάχυση, τη ροή του αίματος και τη διάλυση της ουσίας, ευνοώντας τελικά τη διείσδυσή της. Τέλος,

η μηχανική δόνηση που προκαλείται από υπερήχους μεταβάλλει τη δομή του στρώματος λιπιδίων της κεράτινης στιβάδας, αυξάνοντας τη διαπερατότητα. Η δόνηση με υπερήχους υψηλής ταχύτητας μπορεί να δημιουργήσει πόρους στις κυτταρικές μεμβράνες, γνωστό ως «φαινόμενο ακουστικού πόρου» (168).

Παρά την αποτελεσματικότητα της μεθόδου, προκλήσεις όπως η διαθεσιμότητα της συσκευής, η βέλτιστη διάρκεια έκθεσης, οι κύκλοι θεραπείας και οι πιθανές παρενέργειες, όπως εγκαύματα, χρειάζονται περαιτέρω εξέταση (14).



Εικόνα 9.2 - Απεικόνιση του βασικού σχεδιασμού συσκευών φωνοφόρησης

9.4 ΜΙΚΡΟΒΕΛΟΝΕΣ (MICRONEEDLES)

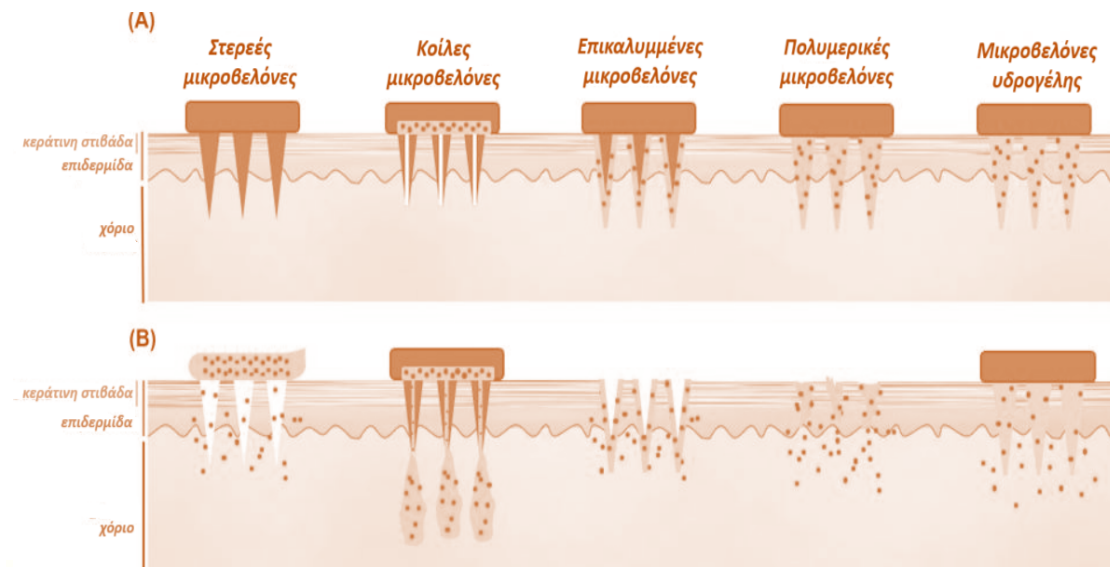
Το σύστημα χορήγησης φαρμάκου με μικροβελόνα αντιπροσωπεύει μια καινοτόμο προσέγγιση που συνδυάζει τα πλεονεκτήματα των υποδερμικών βελόνων και των διαδερμικών επιθεμάτων (169, 170). Οι μικροβελόνες, που αποτελούνται από βελόνες μεγέθους μικρού διατεταγμένες σε ένα μικρό έμπλαστρο, αντιμετωπίζουν τους περιορισμούς των συμβατικών μεθόδων χορήγησης φαρμάκων. Αυτή η τεχνολογία επιτρέπει σε υδρόφιλες ενώσεις υψηλού μοριακού βάρους να διεισδύσουν στο δέρμα,

ξεπερνώντας τις προκλήσεις που σχετίζονται με τη διαδερμική χορήγηση ουσιών. Οι μικροβελόνες προσφέρουν ταχύτερη έναρξη δράσης, βελτιωμένη συμμόρφωση του ασθενούς, αυτοχορήγηση και ενισχυμένη διαπερατότητα και αποτελεσματικότητα (170). Η προτίμησή τους έναντι των υποδερμικών βελόνων αποδίδεται στον ανώδυνο χαρακτήρα τους και στην ικανότητά τους να διασχίζουν την κεράτινη στιβάδα με ελάχιστη ενόχληση (171, 167).

Ο βασικός στόχος της τεχνολογίας των μικροβελόνων είναι η δημιουργία μεγαλύτερων οδών μεταφοράς, διαταράσσοντας την κεράτινη στιβάδα και επιτρέποντας τη διέλευση μεγάλων μορίων. Το έμπλαστρο μικροβελόνας παρακάμπτει τον φραγμό της κεράτινης στιβάδας, χορηγώντας το φάρμακο απευθείας στην επιδερμίδα ή στο ανώτερο στρώμα του δέρματος, επιτυγχάνοντας 100% χορήγηση φαρμάκου χωρίς να προκαλεί πόνο. Το σύστημα χορήγησης φαρμάκου με μικροβελόνα λειτουργεί με βάση την αρχή της προσωρινής διαταραχής του δέρματος για τη διευκόλυνση της διάχυσης των ουσιών. Αυτή η προσέγγιση περιλαμβάνει τη χρήση μιας συσκευής μικροβελόνας, που αποτελείται από εκατοντάδες βελόνες μεγέθους μικρού διατεταγμένες σε συστοιχίες σε ένα μικρό έμπλαστρο. Σε αντίθεση με τα παραδοσιακά διαδερμικά επιθέματα, αυτό το σύστημα έχει σχεδιαστεί για να παρέχει επαρκή ποσότητα φαρμάκου για να προκαλέσει την απαιτούμενη θεραπευτική απόκριση. Οι μικροβελόνες τρυπούν την κεράτινη στιβάδα, παρακάμπτοντας αποτελεσματικά το στρώμα φραγμού του δέρματος (170).

Διαφορετικοί τύποι μικροβελόνων έχουν αναπτυχθεί για εφαρμογές χορήγησης ουσιών, το καθένα με ξεχωριστά σχέδια, υλικά και μηχανισμούς απελευθέρωσης. Αυτοί οι τύποι περιλαμβάνουν στερεές μικροβελόνες, κοίλες, μικροβελόνες διάλυσης, μικροβελόνες με επικάλυψη και μικροβελόνες που σχηματίζουν υδρογέλη (14, 167, 171). Ο τύπος των μικροβελόνων παίζει κρίσιμο ρόλο στη διαδικασία απελευθέρωσης των ουσιών, με δύο κύριες ταξινομήσεις: παροχή της ουσίας με βάση τη διάλυση και με βάση τη διάχυση. Οι μη βιοαποδομήσιμες στερεές μικροβελόνες τυπικά βασίζονται στη διάχυση, ενώ οι επικαλυμμένες και βιοαποδομήσιμες περιλαμβάνουν απελευθέρωση της ουσίας με βάση τη διάλυση. Οι στερεές μη αποικοδομήσιμες μικροβελόνες δημιουργούν μικροδιαύλους στο δέρμα, επιτρέποντας την εφαρμογή της σύνθεσης της ουσίας και την επακόλουθη παθητική διάχυση μέσω αυτών των καναλιών. Ωστόσο, οι βιοαποδομήσιμες και διαλυόμενες μικροβελόνες έχουν κερδίσει εξέχουσα θέση λόγω των πλεονεκτημάτων τους έναντι των στερεών. Αυτές οι

προηγμένες μικροβελόνες προσφέρουν οφέλη όπως η ταχεία παροχή της ουσίας και έχουν διερευνηθεί για διάφορες εφαρμογές. Οι μικροβελόνες που σχηματίζουν υδρογέλη, που διογκώνονται κατά την εισαγωγή στο δέρμα, έχουν επίσης αποκτήσει δημοτικότητα, επιτρέποντας τη διάχυση της ουσίας από τις προσαρτημένες δεξαμενές (171).



Εικόνα 9.3 - Διαφορετικοί τύποι μικροβελόνων και τα χαρακτηριστικά τους: (Α) Οι δομές στερεών, κοίλων, επικαλυμμένων, πολυμερικών και μικροβελόνων υδρογέλης, (Β) Κάθε τύπος μικροβελόνας έχει ξεχωριστά χαρακτηριστικά για τη χορήγηση ουσιών. Οι συμπαγείς μικροβελόνες είναι αποτελεσματικές για την ενίσχυση της διαπερατότητας της ουσίας μέσω της διείσδυσης. Οι κοίλες μικροβελόνες δημιουργούν κανάλια για έγχυση της ουσίας. Οι επικαλυμμένες μικροβελόνες μεταφέρουν ουσίες στην επιφάνειά τους, που διαλύονται κατά την εισαγωγή τους στο δέρμα. Οι μικροβελόνες κατασκευασμένες από βιοσυμβατά και βιοδιασπώμενα πολυμερή διαλύονται πλήρως στο δέρμα, απελευθερώνοντας ενθυλακωμένα αντιδραστήρια. Οι μικροβελόνες υδρογέλης, που αποτελούνται από μη διαλυτικά, απορροφητικά υγρά υλικά, διευκολύνουν τη διάχυση υγρού και υλικού

Η εφαρμογή των μικροβελόνων στη βιομηχανία καλλυντικών γίνεται ολοένα και πιο σημαντική, ιδιαίτερα για τη βελτίωση της εμφάνισης του δέρματος και την αντιμετώπιση προβλημάτων όπως οι κηλίδες και οι ουλές. Οι ερευνητές έχουν εξερευνήσει τη χρήση μικροβελόνων για την παροχή καλλυντικών ενεργών

συστατικών όπως το ασκορβικό οξύ, η εφλορνιθίνη και άλλα. Επιπλέον, έχουν χρησιμοποιηθεί μικροβελόνες για την ενίσχυση της παροχής καλλυντικών ουσιών όπως η μελανοστατίνη, η ριγίνη και το πεπτίδιο pal-KTTKS (170).



10. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η εξερεύνηση των συστημάτων χορήγησης δραστικών ουσιών στα καλλυντικά περιλαμβάνει μια ολοκληρωμένη έρευνα του πολύπλοκου πεδίου της διείσδυσης του δέρματος, ενσωματώνοντας μια σειρά προσεγγίσεων που στοχεύουν στη βελτίωση της μεταφοράς των ενεργών συστατικών. Μέσα από την κατανόηση της δομής του δέρματος και των διαφόρων οδών διείσδυσης στην κεράτινη στιβάδα, αποκαλύπτονται οι προκλήσεις που σχετίζονται με την διασφάλιση της αποτελεσματικής χορήγησης των ουσιών.

Οι ενισχυτές χημικής διείσδυσης, συμπεριλαμβανομένου του νερού, των αλκοολών, των επιφανειοδραστικών ουσιών, της ουρίας, των τερπενίων, μεταξύ άλλων, αναδείχθηκαν ως κρίσιμοι παράγοντες για τη διευκόλυνση της διείσδυσης στο δέρμα.

Η έρευνα στη νανοτεχνολογία έριξε φως σε πολυάριθμους νανοφορείς, ο καθένας με ξεχωριστές φυσικοχημικές ιδιότητες και εφαρμογές. Παρά τα πιθανά πλεονεκτήματα της νανοτεχνολογίας στα καλλυντικά, εκτιμήσεις που σχετίζονται με τη νανοτοξικολογία και τα ρυθμιστικά πλαίσια στην ΕΕ υπογραμμίζουν την ανάγκη για μια ισορροπημένη προσέγγιση, με προτεραιότητα την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Η επισκόπηση μιας πληθώρας νανοφορέων, όπως τα λιπосώματα, τα νιοσώματα, τα κυβοσώματα, τα νανοσφαιρίδια, τα νανοσωματίδια χρυσού δείχνει μια εκτεταμένη σειρά επιλογών που διατίθενται για παρασκευαστές στη βιομηχανία καλλυντικών. Κάθε νανοφορέας παρουσιάζει μοναδικά πλεονεκτήματα προσφέροντας ευελιξία στην αντιμετώπιση συγκεκριμένων απαιτήσεων για τις καλλυντικές συνθέσεις.

Επιπλέον, η διερεύνηση φυσικών μεθόδων όπως η ιοντοφόρηση, η ηλεκτροπόρωση και οι μικροβελόνες παρουσίασαν καινοτόμες προσεγγίσεις για την υπέρβαση των φραγμών στην παροχή δραστικών ουσιών στο δέρμα. Αυτές οι φυσικές μέθοδοι, καθοδηγούμενες από τις εξελίξεις στην τεχνολογία, επιδεικνύουν πολλά υποσχόμενες δυνατότητες για την ενίσχυση της διείσδυσης των ενεργών συστατικών, αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα των καλλυντικών προϊόντων ή συνεργιστικά με άλλες μεθόδους, όπως νανοφορείς.

Συμπερασματικά, ο τομέας των συστημάτων χορήγησης δραστικών ουσιών στα καλλυντικά είναι δυναμικός και διαρκώς εξελισσόμενος, με τη συνεχή έρευνα να ανοίγει το δρόμο για πρωτοποριακές εξελίξεις. Η ενσωμάτωση της επιστημονικής γνώσης, της τεχνολογικής καινοτομίας και της συμμόρφωσης με τους κανονισμούς είναι πρωταρχικής σημασίας για την αξιοποίηση του πλήρους δυναμικού αυτών των συστημάτων, διασφαλίζοντας τόσο την ασφάλεια όσο και την αποτελεσματικότητα στα καλλυντικά σκευάσματα.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Kouassi M., Grisel M., Gore E. (2022). Multifunctional active ingredient-based delivery systems for skincare formulations: A review. *Colloids & Surfaces B: Biointerfaces*, 217:112676.
- 2) Hougeir F.G., Kircik L. (2012). A review of delivery systems in cosmetics. *Dermatologic therapy*, 25(3), 234-237.
- 3) Patravale V. B., Mandawgade S. D. (2008). Novel cosmetic delivery systems: an application update. *International Journal of Cosmetic Science*, 30(1), 19-33.
- 4) Kim B., Cho H. E., Moon S. H., Ahn H. J., Bae S., Cho H. D., An S. (2020). Transdermal delivery systems in cosmetics. *Biomedical dermatology*, 4, 10.
- 5) Eudier F., Savary G., Grisel M., Picard C. (2019). Skin surface physico-chemistry: Characteristics, methods of measurement, influencing factors and future developments. *Advances in Colloid and Interface Science*, 264, 11-27.
- 6) Abdo J.M., Sopko N.A., Milner S.M. (2020). The applied anatomy of human skin: A model for regeneration. *Wound Medicine*, 28:100179.
- 7) Chambers E.S., Vukmanovic-Stejić M. (2019). Skin barrier immunity and ageing. *Immunology*, 160(2), 116–125.
- 8) Nestle F.O., Di Meglio P., Qin J.Z., Nickoloff B.J. (2009). Skin immune sentinels in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 9(10), 679–691.
- 9) Elias P.M. (2008). Skin Barrier Function. *Current Allergy and Asthma Reports*, 8(4), 299–305.
- 10) Koseki K., Kawasaki H., Atsugi T., Nakanishi M., Mizuno M., Naru E., Ebihara T., Amagai M., Kawakami E. (2020). Assessment of skin barrier function using skin images with topological data analysis. *NPJ Systems Biology and Applications*, 6(40).
- 11) Elias P.M. (2005). Stratum Corneum Defensive Functions: An Integrated View. *Journal of General Internal Medicine*, 20(5), 183-200.
- 12) Richmond J.M., Harris J.E. (2014). Immunology and Skin in Health and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 4(12).

- 13) Hmingthansanga V., Singh N., Banerjee S., Manickam S., Velayutham R., Natesan S. (2022). Improved Topical Drug Delivery: Role of Permeation Enhancers and Advanced Approaches. *Pharmaceutics*, 14(12): 2818.
- 14) Jeong W.Y., Kwon M., Choi H.E., Kim K.S. (2021). Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review. *Biomaterials Research*, 25(24).
- 15) Williams A.C., Barry B.W. (2012). Penetration enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(Supplement): 128-137.
- 16) Alkilani A.Z., McCrudden M.T.C., Donnelly R.F. (2015). Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics*, 7(4): 438–470.
- 17) Inayat B.P., Setty C.M. (2009). Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8(2): 173-179.
- 18) Richard C., Cassel S., Blanzat M. (2020). Vesicular systems for dermal and transdermal drug delivery. *RSC Advances*, 11(1): 442–451.
- 19) Alexander A., Dwivedi S., Ajazuddin A., Giri T.K., Saraf S., Saraf S., Tripathi D.K. (2012). Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 164(1): 26-40.
- 20) Tanwar H., Sachdeva R. (2015). Transdermal drug delivery system: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7(6): 2274-2290.
- 21) Singh I., Morris A.P. (2011). Performance of transdermal therapeutic systems: Effects of biological factors. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 1(1): 4-9.
- 22) Alkilani A.Z., Nasereddin J., Hamed R., Nimrawi S., Hussein G., Abo-Zour H., Donnelly R.F. (2022). Beneath the Skin: A Review of Current Trends and Future Prospects of Transdermal Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics*, 14(6): 1152.
- 23) Parhi R., Mandru A. (2020). Enhancement of skin permeability with thermal ablation techniques: concept to commercial products. *Drug Delivery and Translational Research*, 11: 817-841 (2021).

- 24) Prausnitz M.R., Langer R. (2008). Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology*, 26, 1261-1268.
- 25) Vasyuchenko E.P., Orekhov P.S., Armeev G.A., Bozdaganyan M.E. (2021). CPE-DB: An Open Database of Chemical Penetration Enhancers. *Pharmaceutics*, 13(1), 66.
- 26) Sugumar V., Hayyan M., Madhavan P., Wong W.F., Looi C.Y. (2023). Current Development of Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Insulin Delivery. *Biomedicines*, 11(3), 664.
- 27) Barry B.W. (1988). Action of skin penetration enhancers- the Lipid Protein Partitioning theory. *International Journal of Cosmetic Science*, 10, 281-293.
- 28) Gupta R., Sridhar D.B., Rai B., Mitragotri S. (2019). Effect of Chemical Permeation Enhancers on Skin Permeability: In silico screening using Molecular Dynamics simulations. *Scientific Reports*, 9:1456.
- 29) Ramadon D., McCrudden M.T.C., Courtenay A.J., Donnelly R.F. (2022). Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications. *Drug Delivery and Translational Research*, 12, 758-791.
- 30) Kanikkannan N., Singh M. (2002). Skin permeation enhancement effect and skin irritation of saturated fatty alcohols. *International Journal of Pharmaceutics*, 248, 219-228.
- 31) Haque T., Talukder M.M.U. (2018). Chemical Enhancer: A Simplistic Way to Modulate Barrier Function of the Stratum Corneum. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 8(2): 169-179.
- 32) Barry B.W. (1987). Mode of action of penetration enhancers in human skin. *Journal of Controlled Release*, 6, 85-97.
- 33) Gupta R., Badhe Y., Rai B., Mitragotri S. (2020). Molecular mechanism of the skin permeation enhancing effect of ethanol: a molecular dynamics study. *RSC Advances*, 10, 12234-12248.
- 34) Som I., Bhatia K., Yasir M. (2012). Status of surfactants as penetration enhancers in transdermal drug delivery. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 4(1): 2-9.
- 35) Lane M.E. (2013). Skin penetration enhancers. *International Journal of Pharmaceutics*, 447, 12-21.

- 36) Pathan I.B., Setty C.M. (2009). Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8(2): 173-179.
- 37) Masyita A., Sari R.M., Astuti A.D., Yasir B., Rumata N.R., Emran T.B., Nainu F., Simal-Gandara J. (2022). Terpenes and terpenoids as main bioactive compounds of essential oils, their roles in human health and potential application as natural food preservatives. *Food Chemistry: X*, 13: 100217.
- 38) Chen J., Jiang Q., Chai Y., Zhang H., Peng P., Yang X. (2016). Natural Terpenes as Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery. *Molecules*, 21(12), 1709.
- 39) Schafer N., Balwierz R., Biernat P., Ochedzan-Siodlak W., Lipok J. (2023). Natural Ingredients of Transdermal Drug Delivery Systems as Permeation Enhancers of Active Substances through the Stratum Corneum. *Molecular Pharmaceutics*, 20(7): 3278-3297.
- 40) Carreno H., Stashenko E.E., Escobar P. (2023). Essential Oils Distilled from Colombian Aromatic Plants and Their Constituents as Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery. *Molecules*, 28(6), 2872.
- 41) Lopez-Cervantes M., Marquez-Mejia E., Cazares-Delgadillo J., Quintanar-Guerrero D., Ganem-Quintanar A., Angeles-Anguiano E. (2006). Chemical Enhancers for the Absorption of Substances Through the Skin: Laurocapram and Its Derivatives. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 32(3): 267-86.
- 42) Chen Y., Quan P., Liu X., Wang M., Fang L. (2014). Novel chemical permeation enhancers for transdermal drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(2), 51-64.
- 43) Bayda S., Adeel M., Tuccinardi T., Cordani M., Rizzolio F. (2020). The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical-Physical Applications to Nanomedicine. *Molecules*, 25(1), 112.
- 44) Najahi-Missaoui W., Arnold R.D., Cummings B.S. (2021). Safe Nanoparticles: Are We There Yet? *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 385.

- 45) Effiong D.E., Uwah T.O., Jumbo E.U., Akpabio A.E. (2020). Nanotechnology in Cosmetics: Basics, Current Trends and Safety Concerns- A Review. *Advances in Nanoparticles*, 9, 1-22.
- 46) Ferraris C., Rimicci C., Garelli S., Ugazio E., Battaglia L. (2021). Nanosystems in Cosmetic Products: A Brief Overview of Functional, Market, Regulatory and Safety Concerns. *Pharmaceutics*, 13, 1408.
- 47) Katz L.M., Dewan K., Bronaugh R.L. (2015). Nanotechnology in cosmetics. *Food and Chemical Toxicology*, 85, 127-137.
- 48) Wacker M.G., Proykova A., Santos G.M.L. (2016). Dealing with nanosafety around the globe- Regulation vs. innovation. *International Journal of Pharmaceutics*, 509(1-2), 95-106.
- 49) Raj S., Jose S., Sumod U.S., Sabitha M. (2012). Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 4(3): 186–193.
- 50) Joudeh N., Linke D. (2022). Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists. *Journal of Nanobiotechnology*, 20: 262.
- 51) Ikhmayies S.J. (2014). Characterization of Nanomaterials. *JOM*, 66, 28-29.
- 52) Yagublu V., Karimova A., Hajjibabazadeh J., Reissfelder C., Muradov M., Bellucci S., Allahverdiyev A. (2022). Overview of Physicochemical Properties of Nanoparticles as Drug Carriers for Targeted Cancer Therapy. *Journal of Functional Biomaterials*, 13(4), 196.
- 53) Yang W., Wang L., Mettenbrink E.M., DeAngelis P.L., Wilhelm S. (2021). Nanoparticle Toxicology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 61:269-289.
- 54) Manaia E.B., Abucafy M.P., Chiari-Andreo B.G., Silva B.L., Oshiro Junior J.A., Chiavacci L.A. (2017). Physicochemical characterization of drug nanocarriers. *International Journal of Nanomedicine*, 12: 4991-5011.
- 55) Jia J., Wang Z., Yue T., Su G., Teng C., Yan B. (2020). Crossing Biological Barriers by Engineered Nanoparticles. *Chemical Research in Toxicology*, 33, 5, 1055-1060.
- 56) Cypriyana J.P.J., Saigeetha S., Angalene L.A.J., Samrot A.V., Kumar S.S., Ponniah P., Chakravarthi S. (2021). Overview on toxicity of nanoparticles,

- its mechanism, models used in toxicity studies and disposal methods – A review. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 36, 102117.
- 57) Buchman J.T., Hudson-Smith N.V., Landy K.M., Haynes C.L. (2019). Understanding Nanoparticle Toxicity Mechanisms to Inform Redesign Strategies to Reduce Environmental Impact. *Accounts of Chemical Research*, 52, 6, 1632-1642.
- 58) REGULATION (EC) No 1223/2009 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 30 November 2009 on cosmetic products, https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/cosmetic_1223_2009_regulation_en_0.pdf
- 59) Ferreira L., Pires P.C., Fonseca M., Costa G., Giram P.S., Mazzola P.G., Bell V., Mascarenhas-Melo F., Veiga F., Paiva-Santos A.C. (2023). Nanomaterials in Cosmetics: An Outlook for European Regulatory Requirements and a Step Forward in Sustainability. *Cosmetics*, 10(2): 53.
- 60) Scientific Committee on Consumer Safety SCCS GUIDANCE ON THE SAFETY ASSESSMENT OF NANOMATERIALS IN COSMETICS on 30-31 October 2019, https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-10/sccs_o_233_0.pdf
- 61) REPORT FROM THE COMMISSION TO THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL on the use of nanomaterials in cosmetics and on the review of Regulation (EC) No 1223/2009 on cosmetic products as regards nanomaterials on 22.7.2021, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52021DC0403&from=EN>
- 62) Medeiros-Neves B., Nemitz M.C., Fachel F.N.S., Teixeira H.F. (2019). Recent Patents Concerning the Use of Nanotechnology-Based Delivery Systems as Skin Penetration Enhancers. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 13(3), 192-202.
- 63) Khezri K., Saeedi M., Dizaj S.M. (2018). Application of nanoparticles in percutaneous delivery of active ingredients in cosmetic preparations. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106(7), 1499-1505.

- 64) Dubey S.K., Dey A., Singhvi G., Pandey M.M., Singh V., Kesharwani P. (2022). Emerging trends of nanotechnology in advanced cosmetics. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 214: 112440.
- 65) Gupta V., Mohapatra S., Mishra H., Farooq U., Kumar K., Ansari M.J., Aldawsari M.F., Alalaiwe A.S., Mirza M.A., Iqbal Z. (2022). Nanotechnology in Cosmetics and Cosmeceuticals- A Review of Latest Advancements. *Gels*, 8(3), 173.
- 66) Vaishampayan P., Rane M.M. (2022). Herbal nanocosmeceuticals: A review on cosmeceutical innovation. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 21, 11, 5464-5483.
- 67) Kaul S., Gulati N., Verma D., Mukherjee S., Nagaich U. (2018). Role of Nanotechnology in Cosmeceuticals: A Review of Recent Advances. *Journal of Pharmaceutics (Cairo)*, 2018: 3420204.
- 68) Hu X., He H. (2021). A review of cosmetic skin delivery. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 20(7): 2020-2030.
- 69) Fytianos G., Rahdar A., Kyzas G.Z. (2020). Nanomaterials in Cosmetics: Recent Updates. *Nanomaterials*, 10(5): 979.
- 70) Salvioni L., Morelli L., Ochoa E., Labra M., Fiandra L., Palugan L., Prosperi D., Colombo M. (2021). The emerging role of nanotechnology in skincare. *Advances in Colloid and Interface Science*, 293, 102437.
- 71) Saleh T.A. (2020). Nanomaterials: Classification, properties, and environmental toxicities. *Environmental Technology & Innovation*, 20, 101067.
- 72) Singh V., Yadav P., Mishra V. (2020). Recent Advances on Classification, Properties, Synthesis, and Characterization of Nanomaterials. *Green Synthesis of Nanomaterials for Bioenergy Applications*, 83-97.
- 73) Sguizzato M., Esposito E., Cortesi R. (2021). Lipid-Based Nanosystems as a Tool to Overcome Skin Barrier. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15): 8319.
- 74) Santos A.C., Rodrigues D., Sequeira J.A.D., Pereira I., Simoes A., Costa D., Peixoto D., Costa G., Veiga F. (2019). Nanotechnological breakthroughs in the development of topical phytochemicals-based formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 572, 118787.

- 75) Dhapte-Pawar V., Kadam S., Saptarsi S., Kenjale P.P. (2020). Nanocosmeceuticals: facets and aspects. *Future Science OA*, 6(10): FSO613.
- 76) Lohani A., Verma A., Joshi H., Yadav N., Karki N. (2014). Nanotechnology-Based Cosmeceuticals. *ISRN Dermatology*, 843687.
- 77) Safta D.A., Bogdan C., Moldovan M.L. (2022). Vesicular Nanocarriers for Phytocompounds in Wound Care: Preparation and Characterization. *Pharmaceutics*, 14(5): 991.
- 78) Abu Hajleh M.N., Abu-Huwajj R., AL-Samydai A., Al-Halaseh L.K., Al-Dujaili E.A. Sgui (2021). The revolution of cosmeceuticals delivery by using nanotechnology: A narrative review of advantages and side effects. *Journal of cosmetic Dermatology*, 20(12), 3818-3828.
- 79) De Leeuw J., De Vijlder H.C., Bjerring P., Neumann HAM. (2009). Liposomes in dermatology today. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 23(5), 505-516.
- 80) Pierre M.B.R., Costa I.S.M. (2011). Liposomal systems as drug delivery vehicles for dermal and transdermal applications. *Archives of Dermatological Research*, 303, 607-621.
- 81) Mohammadi M.A., Farshi P., Ahmadi P., Ahmadi A., Yousefi M., Ghorbani M., Hosseini S.M. (2023). Encapsulation of Vitamins Using Nanoliposome: Recent Advances and Perspectives. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 13(1): 48-68.
- 82) Sharma A., Kuhad A., Bhandari R. (2022). Novel nanotechnological approaches for treatment of skin-aging. *Journal of Tissue Viability*, 31(3), 374-386.
- 83) Verma S., Utreja P. (2019). Vesicular nanocarrier based treatment of skin fungal infections: Potential and emerging trends in nanoscale pharmacotherapy. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(2): 117-129.
- 84) Chen B.H., Inbaraj B.S. (2019). Nanoemulsion and Nanoliposome Based Strategies for Improving Anthocyanin Stability and Bioavailability. *Nutrients*, 11(5), 1052.
- 85) Aguilar-Perez K.M., Aviles-Castrillo J.I., Medina D.I., Parra-Saldivar R., Iqbal H.M.N. (2020). Insight Into Nanoliposomes as Smart Nanocarriers for

- Greening the Twenty-First Century Biomedical Settings. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8: 579536.
- 86) Nayak D., Tippavajhala V.K. (2021). A Comprehensive Review on Preparation, Evaluation and Applications of Deformable Liposomes. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 20(1): 186-205.
- 87) Akram M.W., Jamshaid H., Rehman F.U., Zaeem M., Khan J.Z., Zeb A. (2021). Transfersomes: a Revolutionary Nanosystem for Efficient Transdermal Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech*, 23(7).
- 88) Sala M., Diab R., Elaissari A., Fessi H. (2018). Lipid nanocarriers as skin drug delivery systems: Properties, mechanisms of skin interactions and medical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 535(1/2): 1-17.
- 89) Chauhan N., Vasava P., Khan S., Siddiqui F.A., Islam F., Chopra H., Emran T.B. (2022). Ethosomes: A novel drug carrier. *Annals of Medicine & Surgery*, 82: 104595.
- 90) Abdulbaqi I.M., Darwis Y., Khan N.A.K., Assi R.A., Khan A.A. (2016). Ethosomal nanocarriers: the impact of constituents and formulation techniques on ethosomal properties, in vivo studies, and clinical trials. *International Journal of Nanomedicine*, 11: 2279-2304.
- 91) Akhtar N., Akhtar N., Mena F., Alharbi W., Alaryani F.S.S., Alqahtani A.M., Ahmad F. (2022). Fabrication of Ethosomes Containing Tocopherol Acetate to Enhance Transdermal Permeation: In Vitro and Ex Vivo Characterizations. *Gels*, 8(6): 335.
- 92) Singh D., Pradhan M., Nag M., Singh M.R. (2015). Vesicular system: Versatile carrier for transdermal delivery of bioactives. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 43(4): 282-90.
- 93) Abu-Huwajj R., Zidan A.N. (2023). Unlocking the potential of cosmetic dermal delivery with ethosomes: A comprehensive review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 23(1): 17-26.
- 94) Tanha A., Rabiee M., Rostami A., Ahmadi S. (2023). A green-based approach for noninvasive skin rejuvenation: Potential application of hyaluronic acid. *Environmental Research*, 234, 116467.
- 95) Masjedi M., Montahaei T. (2021). An illustrated review on nonionic surfactant vesicles (niosomes) as an approach in modern drug delivery:

- Fabrication, characterization, pharmaceutical, and cosmetic applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 61, 102234.
- 96) Chen S., Hanning S., Falconer J., Locke M., Wen J. (2019). Recent advances in non-ionic surfactant vesicles (niosomes): Fabrication, characterization, pharmaceutical and cosmetic applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 144, 18-39.
- 97) Inal O., Amasya G., Bayindir Z.S., Yuksel N. (2023). Development and quality assessment of glutathione tripeptide loaded niosome containing carbopol emulgels as nanocosmeceutical formulations. *International Journal of Biological Macromolecules*, 241, 124651.
- 98) Yasamineh S., Yasamineh P., Kalajahi H.G., Gholizadeh O., Yekanipour Z., Afkhami H., Eslami M., Kheirkhah A.H., Taghizadeh M., Yazdani Y., Dadashpour M. (2022). A state-of-the-art review on the recent advances of niosomes as a targeted drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, 624, 121878.
- 99) Mahale N.B., Thakkar P.D., Mali R.G., Walunj D.R., Chaudhari S.R. (2012). Niosomes: Novel sustained release nonionic stable vesicular systems — An overview. *Advances in Colloid and Interface Science*, 183-184, 46-54.
- 100) Moghassemi S., Hadjizadeh A. (2014). Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: An illustrated review. *Journal of Controlled Release*, 185, 22-36.
- 101) Yu Y.Q., Yang X., Wu X.F., Fan Y.B. (2021). Enhancing Permeation of Drug Molecules Across the Skin via Delivery in Nanocarriers: Novel Strategies for Effective Transdermal Applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9: 646554.
- 102) Bhardwaj P., Tripathi P., Gupta R., Pandey S. (2020). Niosomes: A review on niosomal research in the last decade. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 56, 101581.
- 103) Khatoun M., Shah K.U., Din F.U., Shah S.U., Rehman A.U., Dilawar N., Khan A.N. (2017). Proniosomes derived niosomes: recent advancements in drug delivery and targeting. *Drug Delivery*, 24(2): 56-69.
- 104) Shetty S., Shetty S. (2023). Cubosome-based cosmeceuticals: A breakthrough in skincare. *Drug Discovery Today*, 28(7), 103623.

- 105) Zakaria F., Ashari S.E., Azmi I.D.M., Rahman M.B.A. (2022). Recent advances in encapsulation of drug delivery (active substance) in cubosomes for skin diseases. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 68, 103097.
- 106) Makhlouf A., Elnawawy T. (2023). Hair regrowth boosting via minoxidil cubosomes: Formulation development, in vivo hair regrowth evaluation, histopathological examination and confocal laser microscopy imaging. *International Journal of Pharmaceutics*, 634, 122665.
- 107) Karami Z., Hamidi M. (2016). Cubosomes: remarkable drug delivery potential. *Drug Discovery Today*, 21(5): 789-801.
- 108) Dutt Y., Pandey R.P., Dutt M., Gupta A., Vibhuti A., Raj V.S., Chang C.M., Priyadarshini A. (2023). Liposomes and phytosomes: Nanocarrier systems and their applications for the delivery of phytoconstituents. *Coordination Chemistry Reviews*, 491, 215251.
- 109) Lai F., Caddeo C., Manca M.L., Manconi M., Sinico C., Fadda A.M. (2020). What's new in the field of phospholipid vesicular nanocarriers for skin drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 583, 119398.
- 110) Manca M.L., Zaru M., Manconi M., Lai F., Valenti D., Sinico C., Fadda A.M. (2013). Glycerosomes: A new tool for effective dermal and transdermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 455(1-2): 66-74.
- 111) Dymek M., Sikora E. (2022). Liposomes as biocompatible and smart delivery systems – the current state. *Advances in Colloid and Interface Science*, 309, 102757.
- 112) Castangia I., Caddeo C., Manca M.L., Casu L., Latorre A.C., Diez-Sales O., Ruiz-Sauri A., Bacchetta G., Fadda A.M., Manconi M. (2015). Delivery of liquorice extract by liposomes and hyalurosomes to protect the skin against oxidative stress injuries. *Carbohydrate Polymers*, 134: 657-663.
- 113) Elsheikh M.A., Gaafar P.E., Khattab M.A., Helwah M.K.A., Noureldin M.H., Abbas H. (2023). Dual-effects of caffeinated hyalurosomes as a nanocosmeceutical gel counteracting UV-induced skin ageing. *International Journal of Pharmaceutics: X*, 5, 100170.
- 114) Gupta A., Eral H.B., Hatton T.A., Doyle P.S. (2016). Nanoemulsions: formation, properties and applications. *Soft Matter*, 12(11): 2826-2841.

- 115) Abdul Aziz Z.A., Mohd-Nasir H., Ahmad A., Mohd Setapar S.H., Peng W.L., Chuo S.C., Khatoon A., Umar K., Yagoob A.A., Mohamad Ibrahim M.N. (2019). Role of Nanotechnology for Design and Development of Cosmeceutical: Application in Makeup and Skin Care. *Frontiers in Chemistry*, 7: 739.
- 116) Safaya M., Rotliwala Y.C. (2020). Nanoemulsions: A review on low energy formulation methods, characterization, applications and optimization technique. *Materials Today Proceedings*, 27(1): 454-459.
- 117) Wilson R.J., Li Y., Yang G., Zhao C.X. (2022). Nanoemulsions for drug delivery. *Particuology*, 64: 85-97.
- 118) Dini I. (2022). Contribution of Nanoscience Research in Antioxidants Delivery Used in Nutricosmetic Sector. *Antioxidants*, 11(3): 563.
- 119) Souto E.B., Cano A., Martins-Gomes C., Coutinho T.E., Zielinska A., Silva A.M. (2022). Microemulsions and Nanoemulsions in Skin Drug Delivery. *Bioengineering*, 9(4): 158.
- 120) Moghassemi S., Dadashzadeh A., Azevedo R.B., Amorim C.A. (2022). Nanoemulsion applications in photodynamic therapy. *Journal of Controlled Release*, 351: 164-173.
- 121) Harish V., Mohd S., Tewari D., Pandey N.K., Vishwas S., Babu M.R., Salkini M.A., Rehman Z.U., Alotaibi J.T., Alotaibi R.F., Alrashed F.A., Prasher P., Sharma N., Gupta G., Jakhmola V., Singh Y., de Jesus Andreoli Pinto T., Paudel K.R., Mittal N., Singh T.G., Arora P., Dua K., Singh S.K. (2023). Unravelling the role of solid lipid nanoparticles in drug delivery: Journey from laboratory to clinical trial. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 85, 104616.
- 122) Pardeike J., Hommoss A., Muller R.H. (2009). Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *International Journal of Pharmaceutics*, 366(1-2): 170-184.
- 123) Khairnar S.V., Pagare P., Thakre A., Nambiar A.R., Junnuthula V., Abraham M.C., Kolimi P., Nyavanandi D., Dyawanapelly S. (2022). Review on the Scale-Up Methods for the Preparation of Solid Lipid Nanoparticles. *Pharmaceutics*, 14(9): 1886.

- 124) Pavlou P., Siamidi A., Varvaresou A., Vlachou M. (2021). Skin Care Formulations and Lipid Carriers as Skin Moisturizing Agents. *Cosmetics*, 8(3), 89.
- 125) Borges A., de Freitas V., Mateus N., Fernandes I., Oliveira J. (2020). Solid Lipid Nanoparticles as Carriers of Natural Phenolic Compounds. *Antioxidants*, 9(10): 998.
- 126) Katopodi A., Detsi A. (2021). Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers of natural products as promising systems for their bioactivity enhancement: The case of essential oils and flavonoids. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 630: 127529.
- 127) Wissing S.A., Muller R.H. (2003). Cosmetic applications for solid lipid nanoparticles (SLN). *International Journal of Pharmaceutics*, 254(1): 65-68.
- 128) Sharma G., Khanna G., Gupta S., Ramzan M., Singh J., Singh M., Mudgill U., Gulati J.S., Kaur I.P. (2022). Scope of solid lipid nanoparticles per se as all-purpose moisturising sunscreens. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 75: 103687.
- 129) Motsoene F., Abrahamse H., Kumar S.S.D. (2023). Multifunctional lipid-based nanoparticles for wound healing and antibacterial applications: A review. *Advances in Colloid and Interface Science*, 321: 103002.
- 130) Subroto E., Andoyo R., Indiarito R. (2023). Solid Lipid Nanoparticles: Review of the Current Research on Encapsulation and Delivery Systems for Active and Antioxidant Compounds. *Antioxidants*, 12(3): 633.
- 131) Naseri N., Valizadeh H., Zakeri-Milani P. (2015). Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Structure, Preparation and Application. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 5(3): 305-313.
- 132) Dristant U., Mukherjee K., Saha S., Maity D. (2023). An Overview of Polymeric Nanoparticles-Based Drug Delivery System in Cancer Treatment. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 22: 15330338231152083.
- 133) Hnamte M., Pulikkal A.K. (2024). Biocompatible polymeric nanoparticles as carriers for anticancer phytochemicals. *European Polymer Journal*, 112637.

- 134) Deng S., Gigliobianco M.R., Censi R., Di Martino P. (2020). Polymeric Nanocapsules as Nanotechnological Alternative for Drug Delivery System: Current Status, Challenges and Opportunities. *Nanomaterials*, 10(5): 847.
- 135) Lima A.L., Gratieri T., Cunha-Filho M., Gelfuso G.M. (2022). Polymeric nanocapsules: A review on design and production methods for pharmaceutical purpose. *Methods*, 199: 54-66.
- 136) Adeyemi S.B., Akere A.M., Orege J.I., Ejeromeghene O., Orege O.B., Akolade J.O. (2023). Polymeric nanoparticles for enhanced delivery and improved bioactivity of essential oils. *Heliyon*, 9(6): e16543.
- 137) Mora-Huertas C.E., Fessi H., Elaissari A. (2010). Polymer-based nanocapsules for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 385(1-2): 113-142.
- 138) Dias A.P., da Silva Santos S., da Silva J.V., Parise-Filho R., Ferreira E.I., Seoud O.E., Giarolla J. (2020). Dendrimers in the context of nanomedicine. *International Journal of Pharmaceutics*, 573: 118814.
- 139) Sherje A.P., Jadhav M., Dravyakar B.R., Kadam D. (2018). Dendrimers: A versatile nanocarrier for drug delivery and targeting. *International Journal of Pharmaceutics*, 548(1): 707-720.
- 140) Patel V., Patel P., Patel J.V., Patel P.M. (2022). Dendrimer as a versatile platform for biomedical application: A review. *Journal of Indian Chemical Society*, 99(7): 100516.
- 141) Kesharwani P., Jain K., Jain N.K. (2014). Dendrimer as nanocarrier for drug delivery. *Progress in Polymer Science*, 39(2): 268-307.
- 142) Cardoza C., Nagtode V., Pratap A., Mali S.N. (2022). Emerging applications of nanotechnology in cosmeceutical health science: Latest updates. *Health Sciences Review*, 4: 100051.
- 143) Pan S., Goudoulas T.B., Jeevanandam J., Tan K.X., Chowdhury S., Danquah M.K. (2021). Therapeutic Applications of Metal and Metal-Oxide Nanoparticles: Dermato-Cosmetic Perspectives. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9: 724499.
- 144) Despotopoulou D., Lagopati N., Pispas S., Gazouli M., Demetzos C., Pippa N. (2022). The technology of transdermal delivery nanosystems: from design and development to preclinical studies. *International Journal of Pharmaceutics*, 611, 121290.

- 145) Chen Y., Feng X. (2022). Gold nanoparticles for skin drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 625, 122122.
- 146) Pulit-Prociak J., Grabowska A., Chwastowski J., Majka T.M., Banach M. (2019). Safety of the application of nanosilver and nanogold in topical cosmetic preparations. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 183, 110416.
- 147) Yao L., Bojic D., Liu M. (2023). Applications and safety of gold nanoparticles as therapeutic devices in clinical trials. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 13(9): 960-967.
- 148) Scientific Committee on Consumer Safety SCCS OPINION ON Gold (nano), Colloidal Gold (nano), Gold Thioethylamino Hyaluronic Acid (nano) and Acetyl heptapeptide-9 Colloidal gold (nano), https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/sccs_o_251.pdf
- 149) Mascarenhas-Melo F., Mathur A., Murugappan S., Sharma A., Tanwar K., Dua K., Singh S.K., Mazzola P.G., Paiva-Santos A.C. (2023). Inorganic nanoparticles in dermopharmaceutical and cosmetic products: Properties, formulation development, toxicity, and regulatory issues. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 192: 25-40.
- 150) Ong W.T.J., Nyam K.L. (2022). Evaluation of silver nanoparticles in cosmeceutical and potential biosafety complications. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(4): 2085-2094.
- 151) Scientific Committee on Consumer Safety SCCS OPINION ON Colloidal Silver (nano), https://health.ec.europa.eu/system/files/2019-02/sccs_o_219_0.pdf
- 152) Hajishoreh N.K., Jamalpoor Z., Rasouli R., Nezami Asl A., Sheervalilou R., Akbarzadeh A. (2023). The recent development of carbon-based nanoparticles as a novel approach to skin tissue care and management - A review. *Experimental Cell Research*, 433(2), 113821.
- 153) Dizaj S.M., Mennati A., Jafari S., Khezri K., Adibkia K. (2015). Antimicrobial Activity of Carbon-Based Nanoparticles. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 5(1): 19-23.
- 154) Li X., Wang L., Fan Y., Feng Q., Cui F.Z. (2012). Biocompatibility and Toxicity of Nanoparticles and Nanotubes. *Journal of Nanomaterials*, 2012(4).

- 155) Scientific Committee on Consumer Safety SCCS OPINION ON Fullerenes, Hydroxylated Fullerenes and hydrated forms of Hydroxylated Fullerenes (nano), https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-11/sccs_o_271.pdf
- 156) Parveen N., Abourehab M.A.S., Thanikachalam P.V., Khar R.K., Kesharwani P. (2023). Nanocrystals as an emerging nanocarrier for the management of dermatological diseases. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 225, 113231.
- 157) Pelikh O., Stahr P.-L., Huang J., Gerst M., Scholz P., Dietrich H., Geisel N., Keck C.M. (2018). Nanocrystals for improved dermal drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 128: 170-178.
- 158) Raszewska-Famielec M., Flieger J. (2022). Nanoparticles for Topical Application in the Treatment of Skin Dysfunctions—An Overview of Dermo-Cosmetic and Dermatological Products. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24): 15980.
- 159) Liu Y., Zhao J., Chen J., Miao X. (2023). Nanocrystals in cosmetics and cosmeceuticals by topical delivery. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 227: 113385
- 160) Shegokar R., Muller R.H. (2010). Nanocrystals: Industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives. *International Journal of Pharmaceutics*, 399(1-2): 129-139.
- 161) Vidlarova L., Romero G.B., Hanus J., Stepanek F., Muller R.H. (2016). Nanocrystals for dermal penetration enhancement – Effect of concentration and underlying mechanisms using curcumin as model. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 104: 216-225.
- 162) Dragicevic N., Maibach H. (2018). Combined use of nanocarriers and physical methods for percutaneous penetration enhancement. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 127: 58-84.
- 163) Gomes A., Aguiar L., Ferraz R., Teixeira C., Gomes P. (2021). The Emerging Role of Ionic Liquid-Based Approaches for Enhanced Skin Permeation of Bioactive Molecules: A Snapshot of the Past Couple of Years. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21): 11991.

- 164) Joshi N., Macheuposhti S.A., Narayan R. (2023). Evolution of Transdermal Drug Delivery Devices and Novel Microneedle Technologies: A Historical Perspective and Review. *JID Innovations*, 3(6): 100225.
- 165) Uchida N., Yanagi M., Hamada H. (2021). Physical Enhancement? Nanocarrier? Current Progress in Transdermal Drug Delivery. *Nanomaterials*, 11(2): 335.
- 166) Xu X., Zhang H., Yan Y., Wang J., Guo L. (2021). Effects of electrical stimulation on skin surface. *Acta Mechanica Sinica*, 37: 1843-1871.
- 167) Phatale V., Vaiphei K.K., Jha S., Patil D., Agrawal M., Alexander A. (2022). Overcoming skin barriers through advanced transdermal drug delivery approaches. *Journal of Controlled Release*, 351: 361-380.
- 168) Gao Y., Du L., Li Q., Li Q., Zhu L., Yang M., Wang X., Zhao B., Ma S. (2022). How physical techniques improve the transdermal permeation of therapeutics: A review. *Medicine*, 101(26): e29314.
- 169) Akhtar N., Singh V., Yusuf M., Khan R.A. (2020). Non-invasive drug delivery technology: development and current status of transdermal drug delivery devices, techniques and biomedical applications. *Biomedical Engineering*, 65(3): 243-272.
- 170) Waghule T., Singhvi G., Dubey S.K., Pandey M.M., Gupta G., Singh M., Dua K. (2019). Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109: 1249-1258.
- 171) Bilal M., Mehmood S., Raza A., Hayat U., Rasheed T., Iqbal H.M.N. (2021). Microneedles in Smart Drug Delivery. *Advances in Wound Care*, 10(4): 204-219.
- 172) Shaker D.S., Ishak R.A.H., Ghoneim A., Elhuoni M.A. (2019). Nanoemulsion: A Review on Mechanisms for the Transdermal Delivery of Hydrophobic and Hydrophilic Drugs. *Scientia Pharmaceutica*, 87(3), 17.
- 173) Khan S., Sharma A., Jain V. (2023). An Overview of Nanostructured Lipid Carriers and its Application in Drug Delivery through Different Routes. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 13(3): 446-460.
- 174) Musicanti C., Gasco P. (2012). Solid Lipid Nanoparticles – SLN. *Encyclopedia of Nanotechnology*, Springer, pp 2471-2487.

- 175) Rajan R., Jose S., Mukund V.P.B., Vasudevan D.T. (2011). Transfersomes - A vesicular transdermal delivery system for enhanced drug permeation. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 2(3): 138-143.
- 176) Opatha S.A.T., Titapiwatanakun V., Chutoprapat R. (2020). Transfersomes: A Promising Nanoencapsulation Technique for Transdermal Drug Delivery. *Pharmaceutics*, 12(9): 855.
- 177) Verma P., Pathak K. (2010). Therapeutic and cosmeceutical potential of ethosomes: An overview. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 1(3): 274-282.
- 178) Bhavani D.G., Lakshmi V.P. (2020). Recent advances of non-ionic surfactant-based nano-vesicles (niosomes and proniosomes): a brief review of these in enhancing transdermal delivery of drug. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6, 100.
- 179) Sivadasan D., Sultan M.H., Alqahtani S.S., Javed S. (2023). Cubosomes in Drug Delivery—A Comprehensive Review on Its Structural Components, Preparation Techniques and Therapeutic Applications. *Biomedicines*, 11(4): 1114.
- 180) Elmowafy M., Shalaby K., Elkomy M.H., Alsaidan O.A., Gomaa H.A.M., Abdelgawad M.A., Mostafa E.M. (2023). Polymeric Nanoparticles for Delivery of Natural Bioactive Agents: Recent Advances and Challenges. *Polymers*, 15(5): 1123.
- 181) Singpanna K. Pornpitchanarong C., Patrojanasophon P., Rojanarata T., Ngawhirunpat T., Li S.K., Opanasopit P. (2023). Gold nanoparticles and their applications in transdermal drug delivery: A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 90, 105174.
- 182) Zhang W., Zhang Z., Zhang Y. (2011). The application of carbon nanotubes in target drug delivery systems for cancer therapies. *Nanoscale Research Letters*, 6(1): 555.
- 183) Chistyakov V.A., Smirnova Y.O., Prazdnova E.V., Soldatov A.V. (2013). Possible Mechanisms of Fullerene C₆₀ Antioxidant Action. *BioMed Research International*, 2013: 821498.

- 184) Bakry R., Vallant R.M., Najam-ul-Haq M., Rainer M., Szabo Z., Huck C.W., Bonn G.K. (2007). Medicinal applications of fullerenes. *International Journal of Nanomedicine*, 2(4): 639-649.

