



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

**ΜΕΛΕΤΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΝΤΙΓΗΡΑΝΤΙΚΩΝ
ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ**

Έγκριση Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας ΠΑΔΑ:

Αρ. Πρωτ 11064 - 03/02/2023 /ΠΑΔΑ

Σταματίνα Πιτσάβα
A.M.: 212215

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

Επιβλέπουσα : ΒΑΡΒΑΡΕΣΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ, Καθηγήτρια

ΑΘΗΝΑ, 2024



**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

EFFICACY STUDY OF ANTI-AGING COSMETIC PRODUCTS

**APPROVAL OF THE RESEARCH ETHICS COMMITTEE OF THE UNIVERSITY
OF WEST ATTICA: (R.E.C. UniWa): 11064 - 03/02/2023 /ΠΑΔΑ**

**Stamatina Pitsava
Registration number: 212215**

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

Supervisor: VARVARESOU ATHANASIA, Professor

Athens, 2024



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΜΕΛΕΤΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΝΤΙΓΗΡΑΝΤΙΚΩΝ
ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Η μεταπτυχιακή εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

A/a	ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	ΒΑΡΒΑΡΕΣΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΑ	Καθηγήτρια Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών Πα.Δ.Α	
2	ΚΙΝΤΖΙΟΥ ΕΛΕΝΗ	Καθηγήτρια Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών Πα.Δ.Α	
3	ΠΑΥΛΟΥ ΠΑΝΑΓΟΥΛΑ, MSc, PhD	Ακαδημαϊκός Υπότροφος Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών Πα.Δ.Α.	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη **Σταματίνα Πιτσάβα** του **Δημητρίου**, με αριθμό μητρώου **212215** φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων» του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

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

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

Η Δηλούσα

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα

Σταματίνα Πιτσάβα



Πνευματική ιδιοκτησία © **2024** Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Όλα τα δικαιώματα διατηρούνται

Copyright © **2024** University of West Attica

All rights reserved

Βιβλιογραφικό CV

Σταματίνα Πιτσάβα

Μεταπτυχιακός Τίτλος Σπουδών

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

Τίτλος:	« Μελέτη αξιολόγησης αποτελεσματικότητας αντιγηραντικών καλλυντικών προϊόντων»
Επιστημονικό Πεδίο:	Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία
Βιογραφικά Στοιχεία:	Υπεύθυνη εργαστηρίου ποιοτικού ελέγχου εταιρίας παραγωγής και πώλησης καλλυντικών προϊόντων
Προσωπικά Στοιχεία:	Ημερομηνία γέννησης: 02/05/1998 Τόπος γέννησης: Μαρούσι Οικ.κατάσταση: άγαμη Τηλ. επικοινωνίας: 6946190908 Email: matinap31@gmail.com
Εκπαίδευση:	Απόφοιτη του τμήματος Βιολογίας του Πανεπιστημίου Πατρών.

Εκπλήρωσε τις απαιτήσεις για το Μεταπτυχιακό Τίτλο Σπουδών «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων» στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, τον Φεβρουάριο του 2024.

ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΟΣ: Αθανασία Βαρβαρέσου

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κα Αθανασία Βαρβαρέσου, καθηγήτρια και επιβλέπουσα της παρούσας διπλωματικής εργασίας, για την υπομονή της, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, αλλά και την πολύτιμη καθοδήγηση και υποστήριξη που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της προσπάθειας μέχρι την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Επιπλέον, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον κ. Μιλτιάδη Χαλικιά, καθηγητή του Τμήματος Λογιστικής και Χρηματοοικονομικής του Πα.Δ.Α., για το στατιστικό σχεδιασμό και τη στατιστική επεξεργασία καθώς και για το ενδιαφέρον και τη βοήθειά του στην ολοκλήρωση της διπλωματικής εργασίας μου.

Τέλος, θέλω από τα βάθη της καρδιάς μου να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, για την ανεκτίμητη στήριξή τους, τόσο στην παρούσα εργασία, όσο και στην ολοκλήρωση των σπουδών μου.

Πιτσάβα Σταματίνα

Περίληψη

Στην Κοσμητολογία χρησιμοποιείται η καφεΐνη, με ισχυρισμούς που περιλαμβάνουν: εξάλειψη των μαύρων κύκλων και του οιδήματος στην περιοχή κάτω από τα μάτια, μείωση της κυτταρίτιδας και λιπόλυση, μείωση της τριχόπτωσης και αντιγήρανση. Έμφαση μέχρι τώρα στη βιβλιογραφία έχει δοθεί στη λιπολυτική δράση, ενώ δεν υπάρχουν περιπτώσεις στη βιβλιογραφία, οι οποίες να αναφέρονται στην *in vivo* αξιολόγηση καλλυντικών προϊόντων με παράγωγα της καφεΐνης.

Στην παρούσα εργασία αξιολογήθηκε με τυχαιοποιημένη μελέτη η αποτελεσματικότητα αντιγηραντικών καλλυντικών προϊόντων τα οποία περιείχαν λιποσωμική καφεΐνη, καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη σε σύγκριση με το *placebo* προϊόν, σε υγιείς εθελοντές 25-60 ετών με τις εξής μεθόδους: α) βιοφυσικές-οργανολογικές μετρήσεις (Cosmetics Europe) και β) αυτο-αξιολόγηση-ερωτηματολόγιο. Η μελέτη διενεργήθηκε κατά το διάστημα Μαρτίου 2023 – Ιουνίου 2023 στο Εργαστήριο Χημείας-Βιοχημείας-Κοσμητολογίας, του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, μετά από έγκριση της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

Συμπερασματικά, στις βιοφυσικές μετρήσεις ελαστικότητας-όπως ελαστικά πηλικά και ιξωδοελαστικό πηλίκιο, μικροτοπογραφίας του δέρματος, όπως παράγοντας *Sew, Ser* το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη, αποδείχθηκε με στατιστική σημαντικότητα $P < 1$ έως και $P < .05$, ανάλογα με την περίπτωση, να είναι περισσότερο αποτελεσματικό από το προϊόν που περιείχε καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη. Από την άλλη πλευρά, στην αυτό-αξιολόγηση-ερωτηματολόγιο το προϊόν με την καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη φάνηκε περισσότερο αποτελεσματικό από το προϊόν με λιποσωμική ($P < .05$).

Μελέτες της αποδέσμευσης καφεΐνης από το εκάστοτε σύστημα μεταφοράς καθώς και της ενδο/διαδερμικής απορρόφησης θα δώσουν περισσότερες πληροφορίες και τη δυνατότητα εξαγωγής περισσότερων συμπερασμάτων. Πρέπει επίσης, να σημειωθεί ότι κανένας εθελοντής δεν ανέφερε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Λέξεις κλειδιά: καφεΐνη, κυκλοδεξτρίνη, λιπόσωμα, αντιγηραντικά καλλυντικά, *in vivo* μελέτη αποτελεσματικότητας.

Abstract

In Cosmetic Science, caffeine is used with claims including: elimination of dark circles and eye puffiness, reduction of cellulite and lipolytic activity, reduction of hair loss and, also, anti-aging activity. To the best of our knowledge, *in vivo* study of the anti-aging activity of caffeine and its derivatives has not been reported.

In the present study, the efficacy of anti-aging cosmetic products containing the caffeine-liposome complex or the caffeine-cyclodextrin complex was investigated and evaluated in comparison to the *placebo* product, in healthy volunteers aged of 25-60 years using the following methods: a) biophysical measurements (Cosmetics Europe) and b) self-assessment-questionnaire. The study was conducted at the Laboratory of Chemistry-Biochemistry-Cosmetic Science, Department of Biomedical Sciences of the University of West Attica, during the period March 2023-June 2023, after the approval of the Research Ethics Committee of the University of West Attica.

In conclusion, the product containing the liposomal form of caffeine led to better results regarding the elastic ratios and the viscoelastic ratio, as well as the parameters of the microtopography of the skin i.e. *Sew*, *Ser* with statistical significance at a level of $P < 1$ to $P < .05$, in comparison with the product with caffeine in cyclodextrin. On the other hand, the auto-evaluation-questionnaire revealed better activity of the caffeine encapsulated in cyclodextrin than the product containing liposomal caffeine ($P < .05$). No adverse effects were reported.

Further studies, regarding the caffeine release from the above complexing agents and the dermal delivery, as well, will probably lead to more information.

Key words: caffeine, cyclodextrin, liposome, anti-aging cosmetics, efficacy study.

Πίνακας περιεχομένων

Δήλωση συγγραφέα.....	iv
Βιβλιογραφικό CV.....	v
Ευχαριστίες.....	vi
Περίληψη.....	vii
Abstract.....	viii
Κατάλογος Πινάκων.....	xi
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Εισαγωγή.....	1
1.1 Αλκαλοειδή.....	1
1.2. Καφεΐνη.....	1
1.2.1. Δράσεις καφεΐνης.....	1
1.2.2. Διείσδυση της καφεΐνης μέσω του δερματικού φραγμού-Συστήματα μεταφοράς.....	2
1.2.3. Αντιοξειδωτικές ιδιότητες καφεΐνης.....	3
1.3. Κυκλοδεξτρίνες.....	6
1.3.1. Προέλευση κυκλοδεξτρινών.....	6
1.3.2. Δομή, ιδιότητες και σχηματισμός συμπλόκων εγκλεισμού.....	6
1.3.3. Εφαρμογές κυκλοδεξτρινών στη χορήγηση βιοδραστικών ενώσεων.....	8
1.4. Λιπосώματα.....	10
1.4.1. Τύποι λιποσωμάτων.....	12
1.4.2. Ιδιότητες λιποσωμάτων.....	12
1.4.3. Τα λιπосώματα ως συστήματα μεταφοράς ουσιών.....	13
1.4.4. Εφαρμογές λιποσωμάτων στη χορήγηση βιοδραστικών ενώσεων.....	13
Σκοπός της εργασίας.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Υλικά και μέθοδοι.....	16
2.1. Καλλυντικά προϊόντα.....	16
2.1.1 Δραστικά συστατικά:.....	16
2.1.2 Προϊόντα.....	18
2.1.3. Όργανα και συσκευές.....	19
2.2 Σχεδιασμός μελέτης.....	21
2.2.1 Στατιστικός σχεδιασμός μελέτης.....	21
2.2.2 Οργάνωση μελέτης.....	22
2.2.3. Πρώτη επίσκεψη εθελοντριών.....	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Αποτελέσματα βιοφυσικών μετρήσεων.....	25
3.1. Ενυδάτωση δέρματος (Corneometer).....	25
3.2. Διαδερμική απώλεια ύδατος (TEWL).....	28
3.3. Ελαστικότητα δέρματος.....	30
3.3.1. Παράγοντας $R5 = (U_r/U_e)$, πηλίκο ελαστικότητας.....	30
3.3.2. Παράγοντας ιξωδοελαστικότητας $R6 = (U_v/U_e)$	31

3.3.3. Παράγοντας ελαστικότητας $R7=(U_r/U_f)$, πηλίκo ελαστικότητας	32
3.4. Μικροτοπογραφία δέρματος (Skin Visioscan)	33
3.4.1. Παράγοντας <i>Sew</i> (<i>Sewrinkles</i>).....	33
3.4.2. Παράγοντας <i>Ser</i> (<i>Seroughness</i>)	35
3.4.3. Παράγοντας <i>Sesm</i> (<i>Sesmoothness</i>)	36
3.4.4. Παράγοντας <i>Sesc</i> (<i>Sescaliness</i>)	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Αποτελέσματα αυτο-αξιολόγησης	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Συμπεράσματα-Συζήτηση	41
5.1 Βιοφυσικές μετρήσεις.....	41
5.1.1 Ενυδάτωση.....	41
5.1.2 Διαδερμική απώλεια ύδατος <i>TEWL</i>	41
5.1.3 Ενυδάτωση - <i>TEWL</i>	41
5.1.4 Ελαστικότητα	42
5.1.5 Μικροτοπογραφία του δέρματος	43
5.2 Αυτο-αξιολόγηση	45
5.3 Συζήτηση	45
Παραρτήματα.....	48
Παράρτημα 1: ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΠΡΟΣ ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ-ΛΗΨΗ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ	48
Παράρτημα 2: ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΠΡΟΣ ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ / ΑΥΤΟ-ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ...	52
Βιβλιογραφία.....	56

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 3.1. Πίνακας βιοφυσικών μετρήσεων (μέσος όρος +/- τυπική αποκλιση) για την ενυδάτωση, την διαδερμική απώλεια ύδατος, την ελαστικότητα και την μικροτοπογραφία του δέρματος.

Πίνακας 3.2. Πίνακας ποσοστιαίας μεταβολής των παραγόντων ενυδάτωσης, διαδερμικής απώλειας ύδατος, ελαστικότητας και μικροτοπογραφίας του δέρματος.

Πίνακας 4.1. % Αριθμός εθελοντών που ανέφεραν βελτίωση μετά την εφαρμογή των προϊόντων 1, 2 και 3.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ

Τα αλκαλοειδή είναι ομάδα οργανικών αζωτούχων ουσιών που απαντώνται στη φύση.

Πρόκειται για μόρια με αλκαλικές ιδιότητες στην πλειοψηφία τους. Υπάρχουν και αλκαλοειδή, τα οποία είναι ουδέτερα ή ελαφρώς όξινα. Κύρια δομικά στοιχεία τους είναι τα άτομα άνθρακα, οξυγόνου και αζώτου, ενώ σπανιότερα τα άτομα θείου, χλωρίου, βρωμίου και φωσφόρου.

Τα αλκαλοειδή βρίσκονται στα φυτά, στους μύκητες, στα βακτήρια και στα ζώα ενώ μπορούν να απομονωθούν με όξινη εκχύλιση. Η ευρεία τους χρήση οφείλεται στο πλήθος των φαρμακολογικών τους ιδιοτήτων, όπως:

- Αναλγητική (μορφίνη)
- Διεγερτική (νικοτίνη, καφεΐνη, κοκαΐνη)
- Αντιυπεργλυκαιμική (πιπερίνη)
- Αντιασθματική (εφεδρίνη) κ.α. (*The IUPAC Compendium of Chemical Terminology*. (2019). <https://doi.org/10.1351/goldbook>)

1.2. ΚΑΦΕΪΝΗ

1.2.1. Δράσεις καφεΐνης

Η καφεΐνη είναι αλκαλοειδές που μπορεί να βρεθεί στον καφέ, το τσάι και κάποια αναψυκτικά. Είναι γνωστή ως ένα ήπιο διεγερτικό του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπου μεταφέρεται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος μετά την απορρόφησή της στο στομάχι και το λεπτό έντερο. Στο ήπαρ, η καφεΐνη μεταβολίζεται από το σύστημα οξειδάσης του κυτοχρώματος P450 σε τρία παράγωγα διμεθυλοξανθίνης: παραξανθίνη (επιταχύνει την λιπόλυση), θεοβρωμίνη (διαστέλλει τα αιμοφόρα αγγεία) και θεοφυλλίνη (χαλαρώνει τους λείους μύες των βρόγχων). Αυτοί οι μεταβολίτες της καφεΐνης μετά την απομεθυλίωση και την οξείδωση μετατρέπονται σε παράγωγα της ξανθίνης και του ουρικού οξέος. Μόνο το 10% της καφεΐνης αποβάλλεται από τον οργανισμό από τους νεφρούς σε αμετάβλητη μορφή. Στον εγκέφαλο, η καφεΐνη ανταγωνίζεται την αδενοσίνη στους υποδοχείς A1 και A2. Τα δύο μόρια, η καφεΐνη και η αδενοσίνη, παρουσιάζουν μεγάλη ομοιότητα στις χημικές τους δομές.

Μπορούν να επηρεάσουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών όπως η ακετυλοχολίνη, η ντοπαμίνη, η νοραδρεναλίνη, το γάμμα -αμινοβουτυρικό οξύ και η σεροτονίνη, γεγονός που

ενισχύει τη διάθεση, τονώνει τον οργανισμό, βελτιώνει τη συγκέντρωση και εξαλείφει τη σωματική κόπωση.

Η καφεΐνη αναστέλλει, επίσης, τη δραστηριότητα της φωσφοδιεστεράσης (PDE), ενός ενζύμου που είναι υπεύθυνο για την αποικοδόμηση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) στη μη κυκλική μορφή 5'-AMP. Η αναστολή της PDE αυξάνει τη συγκέντρωση cAMP στα κύτταρα και, επίσης, αυξάνει την αρτηριακή πίεση. Αν και η επίδραση της καφεΐνης στον ανθρώπινο οργανισμό είναι καλά κατανοητή, ο μηχανισμός της δερματοκοσμμητικής δράσης της καφεΐνης δεν έχει εξηγηθεί πλήρως.

Δεδομένου ότι παράγωγα καφεΐνης χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο για την παραγωγή πολλών καλλυντικών προϊόντων, φαίνεται ενδιαφέρον να διεκρινιστεί αν είναι πραγματικά σε θέση να βελτιώσει την εμφάνιση του δέρματος και την κατάσταση των μαλλιών.

Η ικανότητα της καφεΐνης να διεισδύει στον επιδερμικό φραγμό είναι απαραίτητη, όταν συζητείται ο μηχανισμός δράσης της στο δέρμα και τα μαλλιά (Herman A. et al., 2013, Mayer et al., 2023).

1.2.2. Διείσδυση της καφεΐνης μέσω του δερματικού φραγμού-Συστήματα μεταφοράς

Η ικανότητα των δραστικών ενώσεων από καλλυντικά ή φαρμακευτικά προϊόντα να επηρεάζουν το μεταβολισμό των κυττάρων και άλλες διεργασίες που συμβαίνουν στο δέρμα, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ικανότητα των μορίων αυτών να διεισδύουν μέσω του δερματικού φραγμού. Η καφεΐνη χρησιμοποιείται συχνά ως υδρόφιλη πρότυπη ουσία σε πειράματα προσδιορισμού της διεισδυτικότητας στο δέρμα (Krombholz et al., 2020).

Τα γαλακτώματα χρησιμοποιούνται ευρέως ως συστήματα τοπικής χορήγησης φαρμάκων για κοσμητικά και φαρμακευτικά δραστικά συστατικά. Ανάλογα με το ιξώδες μπορεί να είναι γαλακτωματοποιημένες λοσιόν ή κρέμες.

Η διαπερατότητα της καφεΐνης μελετήθηκε *in vitro* από τους Kichou et al. (2023) χρησιμοποιώντας κύτταρα διάχυσης Franz σε βιοψίες ανθρώπινου δέρματος, που θεωρούνται το καλύτερο πρότυπο για τις δοκιμασίες διαπερατότητας. Τα προϊόντα που αναπτύχθηκαν ήταν σταθερά και παρουσίασαν κατάλληλη κατανομή μεγέθους σταγονιδίων. Στην περίπτωση του γαλακτώματος χωρίς γαλακτωματοποιητή, το μέσο μέγεθος σταγονιδίων ήταν κατώτερο

του 1,5 μm, ανεξάρτητα από την πολικότητα της δραστικής ουσίας. Όλα τα προϊόντα παρουσίασαν ψευδοπλαστική συμπεριφορά, ιδιότητα που είναι συνήθως επιθυμητή για τα καλλυντικά προϊόντα. Συνολικά, τα προφίλ έχουν παρόμοια τάση για όλους τους δότες για τα γαλακτώματα χωρίς γαλακτωματοποιητή και αναφοράς, ενώ παρατηρείται αρχικά μια μικρή αύξηση μεταξύ των 30 λεπτών και 6 ωρών που αντιστοιχεί στο τμήμα πριν από τη σταθερή κατάσταση (μη γραμμικό). Στη συνέχεια, παρατηρείται μια πιο σημαντική αύξηση μεταξύ των 6 και 12 ωρών που αντιστοιχεί στο τμήμα σταθερής κατάστασης (γραμμικό) της κινητικής. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι το άνευ γαλακτωματοποιητή γαλάκτωμα είναι ικανό να παρέχει καφεΐνη στο ανθρώπινο δέρμα με αποτελεσματικότητα ισοδύναμη με εκείνη ενός συμβατικού γαλακτώματος, σταθεροποιημένου με επιφανειοδραστικές ουσίες (Kichou et al., 2023).

Επιπλέον, οι Mustapha et al. (2011) απέδειξαν ότι η ροή διάχυσης της καφεΐνης δεν εξαρτάται τόσο από τη συγκέντρωση της καφεΐνης, αλλά περισσότερο από την ποσότητα του προϊόντος που εφαρμόζεται.

Άλλες μελέτες, αφορούσαν στη σύγκριση της διαπερατότητας *in vitro* της καφεΐνης ενθυλακωμένης σε μικροσφαιρίδια που εφαρμόστηκαν σε υδατικό εναιώρημα και καφεΐνης σε υδατικό διάλυμα (διάμετρος των μικροσφαιριδίων: 2,8 μm, συγκέντρωση καφεΐνης: 2,3 mg/g σωματιδίων) με κύτταρα διάχυσης τύπου Franz για 24 ή 72 ώρες.

Μετά από 24 ώρες, η συνολική ποσότητα καφεΐνης σε μικροσφαιρίδια που μεταφέρθηκε στον υποδοχέα της συσκευής Franz μέσω δέρματος πλήρους πάχους χωρίς υποδερμίδα ήταν διπλάσια από εκείνη σε υδατικό διάλυμα (22,6 έναντι 9,99%). Τα αποτελέσματα υπέδειξαν ότι τα μικροσφαιρίδια μπορούσαν εύκολα να διαπεράσουν το δέρμα και να συσσωρευτούν στον υποδοχέα της συσκευής, εξασφαλίζοντας συνεχή απελευθέρωση καφεΐνης. Μετά από 72 ώρες έκθεσης, το υγρό στην περιοχή του υποδοχέα περιείχε 15,3% ελεύθερη καφεΐνη και 27,8% ενθυλακωμένα κλάσματα (Koch et al., 2019).

1.2.3. Αντιοξειδωτικές ιδιότητες καφεΐνης

Η υπεριώδης ακτινοβολία (UV) επιταχύνει τη γήρανση του δέρματος, μειώνει τη σύνθεση του προ - κολλαγόνου, επηρεάζει τις ίνες του κολλαγόνου, μειώνει την ελαστικότητα του δέρματος, μεταβάλλει την αρχιτεκτονική των λεπτών αγγείων του δέρματος, διεγείρει το σχηματισμό ρυτίδων, κηλίδων και αποχρωματισμού και, σε ακραίες περιπτώσεις, μπορεί να οδηγήσει σε καρκίνο του δέρματος, π.χ. μελάνωμα. Η υπεριώδης ακτινοβολία αυξάνει επίσης

την παραγωγή ελεύθερων ριζών (ROS), με συνέπεια την πρόκληση κυτταρικής βλάβης. Οι ROS διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο στη ρύθμιση των μεταλλοπρωτεϊνών της μεσοκυττάριας ουσίας (MMPs), όπως η κολλαγενάση ή η ελαστάση, οι οποίες αποικοδομούν θεμελιώδεις πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας, δηλαδή το κολλαγόνο και την ελαστίνη, που είναι γνωστό ότι παρέχουν αντοχή, ευκαμψία και σφριγηλότητα στο δέρμα (Lee, K.H. et al., 2021).

Προσθήκη καφεΐνης στη σύνθεση των αντηλιακών καλλυντικών αυξάνει την προστατευτική δράση κατά της υπεριώδους ακτινοβολίας και μειώνει το σχηματισμό ελεύθερων ριζών στα κύτταρα του δέρματος, δρώντας ως ένας φωτοπροστατευτικός και φωτοσταθεροποιητικός παράγοντας (Rosado et al., 2019, Guan et al., 2021). Ακόμη, η καφεΐνη είναι δυνατόν να προστατεύσει το δέρμα από την επαγόμενη από το οξειδωτικό στρες γήρανση μέσω της ενεργοποίησης της αυτοφαγίας (Li et al., 2018).

Οι Rosado et al. (2019) παρασκεύασαν αντηλιακά προϊόντα με καφεΐνη περιεκτικότητας 2,5 % και αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητά τους *in vitro* και *in vivo*. Και οι δύο δοκιμασίες έδειξαν υψηλότερες τιμές του παράγοντα προστασίας από την υπεριώδη ακτινοβολία B (SPF) για το αντηλιακό με καφεΐνη στη σύνθεσή του σε συνδυασμό με χημικά και φυσικά φίλτρα, σε σύγκριση με το αντηλιακό χωρίς καφεΐνη, αναφέροντας αύξηση κατά, περίπου, 25% στην *in vivo* UVB προστασία.

Εκτός από τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση καφεΐνης μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης μη μελανωματικού δερματικού καρκίνου (Eun Lee, K., et al., 2019). Υπάρχουν, επίσης, αναφορές σχετικά με την επίδραση της καφεΐνης στην προστασία των κυττάρων του δέρματος από τον καρκίνο που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία (Conney et al., 2013).

Ο προστατευτικός ρόλος της καφεΐνης είναι και μέσω της προαγωγής της σύνθεσης προλίνης και της αντίστοιχης αύξησης της σύνθεσης κολλαγόνου (Seleem et al., 2022). Επιπλέον, η καφεΐνη μπορεί να ρυθμίσει τις πρωτεϊνικές κινάσες που ανιχνεύουν τυχόν βλάβες στο DNA και, ως εκ τούτου, εμποδίζουν την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου ώστε να διευκολύνουν την επιδιόρθωση του DNA (Koo et al., 2007). Η καφεΐνη επηρεάζει τα κύτταρα του ανθρώπινου δέρματος που έχουν υποστεί σημαντικές βλάβες από την υπεριώδη ακτινοβολία, προκαλώντας κυτταρικές διαιρέσεις και απόπτωση πριν αρχίσουν να μετατρέπονται σε καρκινικά κύτταρα (Kerzendorfer et al., 2009). Οι Alkilani et al. (2023) επικύρωσαν τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες ενός συστήματος ασκορβικού οξέος και καφεΐνης ενθυλακωμένων σε νιοσώματα, που

αναφέρεται ως M3, δοκιμάζοντας την ικανότητά του να αποτρέπει την προκαλούμενη από το H₂O₂ κυτταρική βλάβη και την απόπτωση σε καρκινικά κύτταρα του μαστού (MCF-7). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το M3 ήταν σε θέση να θωρακίσει τα κύτταρα MCF-7 από τη βλάβη που προκαλείται από το H₂O₂ σε συγκεντρώσεις μικρότερες των 2,1 g/mL για το ασκορβικό οξύ και 1,05 g/mL για την καφεΐνη, ενώ παρουσίασε επίσης αντικαρκινικά αποτελέσματα σε υψηλότερες συγκεντρώσεις 210 g/mL για το ασκορβικό και 105 g/mL για την καφεΐνη.

Σε άλλη μελέτη, κατά την οποία εξετάστηκαν οι δραστηριότητες εκχυλισμάτων τσαγιού Miang, βρέθηκε σημαντική ποσότητα φαινολικών αντιοξειδωτικών ενώσεων καθώς και καφεΐνη. Αποδείχθηκε πως μετά από 7 μέρες ζύμωσης, η αντιοξειδωτική δύναμη αναγωγής του σιδήρου, η υπεροξειδωση των λιπιδίων, η αναστολή του μονοξειδίου του αζώτου, η αναστολή της τυροσινάσης, η αναστολή της κολλαγενάσης (MMP-1 και MMP-2) και η αντιμικροβιακή δράση, ήταν όλες στατιστικώς σημαντικές (Makhamgueang et al., 2023). Επιπρόσθετα, οι Xue et al. (2022) απέδειξαν πως το χλωρογενικό οξύ, ο εστέρας του καφεϊκού οξέος, προλαμβάνει τη φωτογήρανση του δέρματος που προκαλείται από την UVA ακτινοβολία, μέσω της ρύθμισης του μεταβολισμού του κολλαγόνου και της απόπτωσης στους ανθρώπινους δερματικούς ινοβλάστες. Συγκεκριμένα, το χλωρογενικό οξύ αυξάνει την έκφραση του γονιδίου Col1 και μειώνει τα επίπεδα των μεταλλοπρωτεϊνών 1 και 3 (MMP1, MMP3) σε ανθρώπινους δερματικούς ινοβλάστες που έχουν υποστεί ακτινοβολία με UVA. Επομένως, η ενεργοποίηση των μορίων Smad2/3 που υποκινείται από τον αυξητικό παράγοντα β (TGF-β) και είναι ζωτικής σημασίας για την σύνθεση της πρωτεΐνης Col1, καταστέλλεται από την UVA ακτινοβολία και ενισχύεται από την παρουσία χλωρογενικού οξέος. Ακόμη, στην ίδια μελέτη φαίνεται, ότι το χλωρογενικό οξύ μείωσε την συσσώρευση ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS), μετρίασε τη βλάβη του DNA και προώθησε την κυτταρική επιδιόρθωση, με αποτέλεσμα τη μείωση της απόπτωσης των ινοβλαστών που ακτινοβολήθηκαν (Xue et al., 2022).

Ο καφές και τα υπολείμματά του έχουν υψηλές ποσότητες φαινολικών ενώσεων, καφεΐνη, λιπαρά οξέα και άλλες ουσίες που είναι γνωστό ότι έχουν σημαντικές βιολογικές ιδιότητες για το δέρμα (de Mello et al., 2023). Λαμβάνοντας υπόψη την αυξανόμενη αγορά αντιγήρανσης και την ευαισθητοποίηση της βιομηχανίας καλλυντικών σε πρακτικές βιωσιμότητας, υπάρχει μια ευκαιρία για επαναχρησιμοποίηση αυτών των υποπροϊόντων. Η ενσωμάτωσή τους σε καλλυντικά σκευάσματα έχει επιτύχει και, πρόσφατα, ορισμένες εταιρείες έχουν αναπτύξει καλλυντικά συστατικά με βάση αυτά τα υποπροϊόντα με αντιοξειδωτικούς και

αντιγηραντικούς ισχυρισμούς, ένα βήμα προς τα εμπρός για τη βιωσιμότητα της παραγωγής καφέ (Rodrigues et al., 2023).

1.3. Κυκλοδεξτρίνες

Η μεταφορά πολλών δραστικών συστατικών στο δέρμα αποτελεί πρόκληση λόγω των εγγενών χαρακτηριστικών του, αλλά και λόγω της ισχυρής λειτουργίας του φραγμού της κερατίνης στιβάδας (SC). Τα περισσότερα τοπικά προϊόντα εμφανίζονται στην αγορά σε συμβατικές ημιστερεές, δοσολογικές μορφές, συμπεριλαμβανομένων των πηκτωμάτων, κρεμών και λοσιόν (WHO, 2018). Πιο πρόσφατα, ωστόσο, οι προσδοκίες των καταναλωτών οδήγησαν σε επενδύσεις στη φαρμακευτική και καλλυντική έρευνα για την ανάπτυξη νέων προϊόντων βασισμένων σε συστήματα νανοδιανομής που να μπορούν να προσφέρουν ανώτερη απόδοση της δραστικής ουσίας. Τέτοια συστήματα νανοχορήγησης στοχεύουν στον έλεγχο της διαδερμικής απελευθέρωσης των δραστικών συστατικών μέσω ενός ελεγχόμενου προφίλ στοχευμένης απελευθέρωσης, βελτιώνοντας τη διάρκεια δράσης και τη διείσδυση στη στιβάδα- στόχο του δέρματος, ενώ παράλληλα συμβάλλουν στη βελτίωση της σταθερότητας του σκευάσματος. Μεταξύ αυτών, οι κυκλοδεξτρίνες (CDs), μια ομάδα ασφαλών και βιοσυμβατών κυκλικών ολιγοσακχαριτών που προέρχονται από το άμυλο, παρουσιάζουν μεγάλες δυνατότητες ως φορείς δραστικών συστατικών στην ανάπτυξη τοπικών σκευασμάτων.

1.3.1. Προέλευση κυκλοδεξτρινών

Η φωτοσύνθεση οδηγεί στη δημιουργία δυο κύριων προϊόντων: κυτταρίνη και άμυλο. Η αποδόμηση του αμύλου δίνει τις δεξτρίνες, που χρησιμοποιούνται στις βιομηχανίες τροφίμων, υφασμάτων και χάρτου. Οι δεξτρίνες αποδομούνται από το ένζυμο γλυκοζοτρανσφεράση και υφίστανται, ενδομοριακά κυκλοποίηση. Ελεύθερες κυκλοδεξτρίνες (CDs) απομονώνονται με συμπλοκοποίηση με τολουένιο. Οι βιομηχανικά παραγόμενες κυκλοδεξτρίνες είναι 99% καθαρές.

1.3.2. Δομή, ιδιότητες και σχηματισμός συμπλόκων εγκλεισμού

Οι CDs είναι κυκλικοί ολιγοσακχαρίτες που χαρακτηρίζονται από μια υδρόφοβη κοιλότητα ικανή να φιλοξενεί υδρόφοβα μόρια μέσω συμπλόκων εγκλεισμού (Zappacosta B. et al., 2019). Αυτά τα σύμπλοκα σχηματίζονται μέσω δεσμών υδρογόνου, αλληλεπιδράσεων Van der Waals ή υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων μεταξύ του φιλοξενούμενου μορίου και των CDs, γεγονός που αυξάνει τη χημική σταθερότητα του μορίου, κυρίως προστατεύοντας από την

υδρόλυση, την οξειδωση, την αφυδάτωση και τη φωτοδιάσπαση (Ropielec, A., et al., 2017). Η δομή των CDs αποτελείται από μια υδρόφοβη εσωτερική κοιλότητα, λόγω της παρουσίας μιας κωνικής αποκομμένης δομής που αποτελείται από γλυκοζιτικά άτομα οξυγόνου και ομάδες άνθρακα-υδρογόνου, και μια εξωτερική υδρόφιλη επιφάνεια, λόγω της παρουσίας πρωτογενών και δευτερογενών λειτουργικών υδροξυλομάδων (Tanwar et al., 2019) προσανατολισμένων προς τα έξω, με τις πρωτογενείς υδροξυλομάδες στη στενή πλευρά και τις δευτεροταγείς στην ευρύτερη πλευρά. Αυτή η δομή επιτρέπει την προστασία των υδρόφοβων ενεργών δραστικών συστατικών καθώς και τη μεταφορά τους στο σημείο-στόχο (Jambhekar et al., 2016, Santos et al., 2020).

Οι CDs λαμβάνονται σε τρεις διαφορετικές μορφές: α -CD, β -CD και γ -CD. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες φυσικές CDs είναι η α -κυκλοδεξτρίνη (α -CD), η β -κυκλοδεξτρίνη (β -CD) και η γ -κυκλοδεξτρίνη (γ -CD), ανάλογα με τον αριθμό (έξι, επτά ή οκτώ, αντίστοιχα) των μονάδων γλυκοπυρανόζης. Ανεξάρτητα από το ότι είναι κυκλικοί ολιγοσακχαρίτες, οι δεσμοί μεταξύ των μονάδων γλυκοπυρανόζης των CDs παρουσιάζουν ελεύθερη περιστροφή και οι μονάδες δεν είναι κυλινδρικές (Kfoury et al., 2016). Επιπλέον, ο αριθμός των μονάδων γλυκόζης που υπάρχουν στη δομή επηρεάζει τη διαλυτότητα των CDs. Η εξαιρετικά χαμηλή υδατοδιαλυτότητα των β -CDs, σε σύγκριση με τις α -CDs ή γ -CDs, οφείλεται στο δίκτυο δεσμών υδρογόνου υψηλής ενέργειας μεταξύ των υδροξυλομάδων C2 και C3 (Milcovich et al., 2018). Η γ -CD διαθέτει ευνοϊκότερες ιδιότητες όσον αφορά στο μέγεθος της εσωτερικής κοιλότητας, τη διαλυτότητα στο νερό και τη βιοδιαθεσιμότητα σε σύγκριση με την α -CD και τη β -CD, καθιστώντας τη πιο επιθυμητή για εφαρμογές στον τομέα της φαρμακευτικής. Ωστόσο, η γ -CD παρουσιάζει χαμηλή απόδοση και υψηλή τιμή, καθιστώντας τη β -CD την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη φυσική CD, ακολουθούμενη από την α -CD (Saokham et al., 2018), στη φαρμακευτική βιομηχανία.

Παρ' όλα αυτά, η β -CD και η α -CD εξακολουθούν να παρουσιάζουν δυσκολίες στην διαλυτότητα και στη δυνατότητα να ενθυλακώνουν μόρια στην κοιλότητα τους (Zappacosta et al., 2019).

Αναπτύχθηκαν χημικά τροποποιημένες CDs με την προσθήκη αμινομάδας, αιθεροποίηση και εστεροποίηση για τη βελτίωση αυτών των χαρακτηριστικών. Οι αμινομάδες έφεραν υποκαταστάτες, ενώ η αιθεροποίηση και η εστεροποίηση έγινε με μεθυλικές, αιθυλικές, υδροξυαιθυλικές, καρβοξυμεθυλικές και υδροξυπροπυλικές ομάδες. Κατά αυτόν τον τρόπο προέκυψαν τροποποιημένες CDs με διαφορετικές διαλυτότητες (Chen et al., 2014).

Οι κυκλοδεξτρίνες διακρίνονται για την ικανότητά τους να εγκλωβίζουν στην υδρόφοβη τους κοιλότητα είτε ολόκληρα μόρια υδρόφοβων βιοδραστικών ενώσεων είτε τμημάτων τους όταν βρίσκονται σε υδατικά διαλύματα. (Masson and Loftsson, 2005, Uekama, 2004, Kaminski et al., 2012). Τη στιγμή που μία κυκλοδεξτρίνη βρεθεί σε υδατικό διάλυμα, μόρια νερού που χαρακτηρίζονται αδρανή καταλαμβάνουν την ελαφρώς απολική κοιλότητά της. Τα αδρανή αυτά μόρια μπορούν να υποκατασταθούν άμεσα από κατάλληλα ξενιζόμενα μόρια μικρότερης πολικότητας στο νερό.

Τα σύμπλοκα που σχηματίζονται ονομάζονται «σύμπλοκα εγκλεισμού», καθώς δεν δημιουργούνται πραγματικοί χημικοί δεσμοί μεταξύ των μορίων (Kaminski et al., 2012). Η σταθερότητά τους οφείλεται σε:

- Υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις
- Δεσμούς υδρογόνου
- Ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις
- Δυνάμεις Van der Waals
- Απομάκρυνση μορίων ύδατος από την υδρόφοβη κοιλότητα της κυκλοδεξτρίνης (= μείωση ενθαλπίας).

1.3.3. Εφαρμογές κυκλοδεξτρινών στη χορήγηση βιοδραστικών ενώσεων

- Αύξηση διαλυτότητας βιοδραστικών ενώσεων

Οι κυκλοδεξτρίνες χρησιμοποιούνται με σκοπό την αύξηση της υδατοδιαλυτότητας διαφόρων βιοδραστικών ενώσεων με το σχηματισμό συμπλόκων εγκλεισης. Η αύξηση της υδατοδιαλυτότητας εκφράζεται με το συντελεστή διαλυτοποίησης που ισούται με το λόγο της διαλυτότητας της βιοδραστικής ουσίας παρουσία συγκεκριμένης συγκέντρωσης κυκλοδεξτρίνης προς τη διαλυτότητά της απουσία κυκλοδεξτρίνης.

Οι καλύτεροι διαλυτοποιητές μεταξύ των εμπορικά διαθέσιμων κυκλοδεξτρινών είναι οι μεθυλιωμένες με χαμηλή μοριακή υποκατάσταση. Επίσης, η SBE-β-CD είναι άριστος διαλυτοποιητής πολλών βιοδραστικών ενώσεων και περισσότερο αποτελεσματική από τη φυσική β-CD (Shelley et al., 2018).

- Βελτίωση σταθερότητας

Η δέσμευση ενός μορίου στο εσωτερικό της κοιλότητας της κυκλοδεξτρίνης παρεμποδίζει την είσοδο άλλων μορίων σε αυτή. Αυτό οφείλεται σε φαινόμενα στερεοχημικής παρεμπόδισης, δηλαδή το μόριο σταθεροποιείται διότι εμποδίζεται η αντίδραση και η αλληλεπίδραση με άλλα μόρια.

Επιπροσθέτως, οι κυκλοδεξτρίνες βελτιώνουν τη σταθερότητα διαφόρων ασταθών βιοδραστικών ουσιών στην υδρόλυση, την αφυδάτωση, την οξείδωση και την αποικοδόμηση. Αυτό κατορθώνεται είτε εμποδίζοντας την αποικοδόμηση της βιοδραστικής ένωσης μετά την απορρόφησή της, είτε απομονώνοντάς τη από ένα πιθανό δραστικό περιβάλλον.

- Επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα των βιοδραστικών ενώσεων

Η χρήση κυκλοδεξτρινών μπορεί να αυξήσει τη βιοδιαθεσιμότητα βιοδραστικών μορίων αυξάνοντας τη διαλυτότητα ή/ και τη διαπερατότητα των μορίων αυτών από τις βιολογικές μεμβράνες. Ενώ οι κυκλοδεξτρίνες είναι σχετικά μεγάλα μόρια και δύσκολα διαπερνούν βιολογικές μεμβράνες υπό φυσιολογικές συνθήκες, μπορούν να αυξήσουν τη διαπερατότητα δυσδιάλυτων, υδρόφοβων βιοδραστικών ενώσεων κάνοντάς τες διαθέσιμες σε επιφάνειες με βιολογικούς φραγμούς (π.χ. δέρμα) απ' όπου εισέρχονται μέσα στη μεμβράνη χωρίς να διασπάσουν τα λιπιδικά στρώματά της. Η αύξηση της σταθερότητας ασταθών βιοδραστικών μορίων με τη χρήση κυκλοδεξτρινών αλλά και η ικανότητά τους να μειώνουν τον ερεθισμό που προκαλούν αυτά είναι μερικοί παράγοντες που συντελούν στην αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας των βιοδραστικών ενώσεων από τις κυκλοδεξτρίνες (Loftsson et al., 2011).

- Επίδραση στην ασφάλεια των βιοδραστικών ενώσεων

Σε μοριακό επίπεδο, η δημιουργία του συμπλόκου εγκλεισμού σημαίνει πως η βιοδραστική ένωση δεν έρχεται σε άμεση επαφή με τις βιολογικές μεμβράνες και, άρα, μειώνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες και ο τοπικός ερεθισμός των ιστών χωρίς, όμως, να μειώνονται σημαντικά οι θεραπευτικές της ιδιότητες. Επομένως, η αύξηση της υδατοδιαλυτότητας των βιοδραστικών ενώσεων συντελεί στην δημιουργία ενός συμπλόκου θεραπευτικά αποτελεσματικού σε χαμηλότερες δόσεις (Loftsson and Brewster, 2010).

Οι CDs στην ΕΕ χαρακτηρίζονται ως έκδοχα και η χρήση τους επιτρέπεται από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) ανάλογα με την οδό χορήγησης. Για τα τοπικά προϊόντα, οι φυσικές CDs θεωρούνται ασφαλείς σε συγκεντρώσεις έως 0,1% και οι HP-β-CDs γίνονται δεκτές ως αβλαβείς (EMA/CHMP, 2014, Bochot et al., 2011).

•Εφαρμογές στην κοσμητολογία

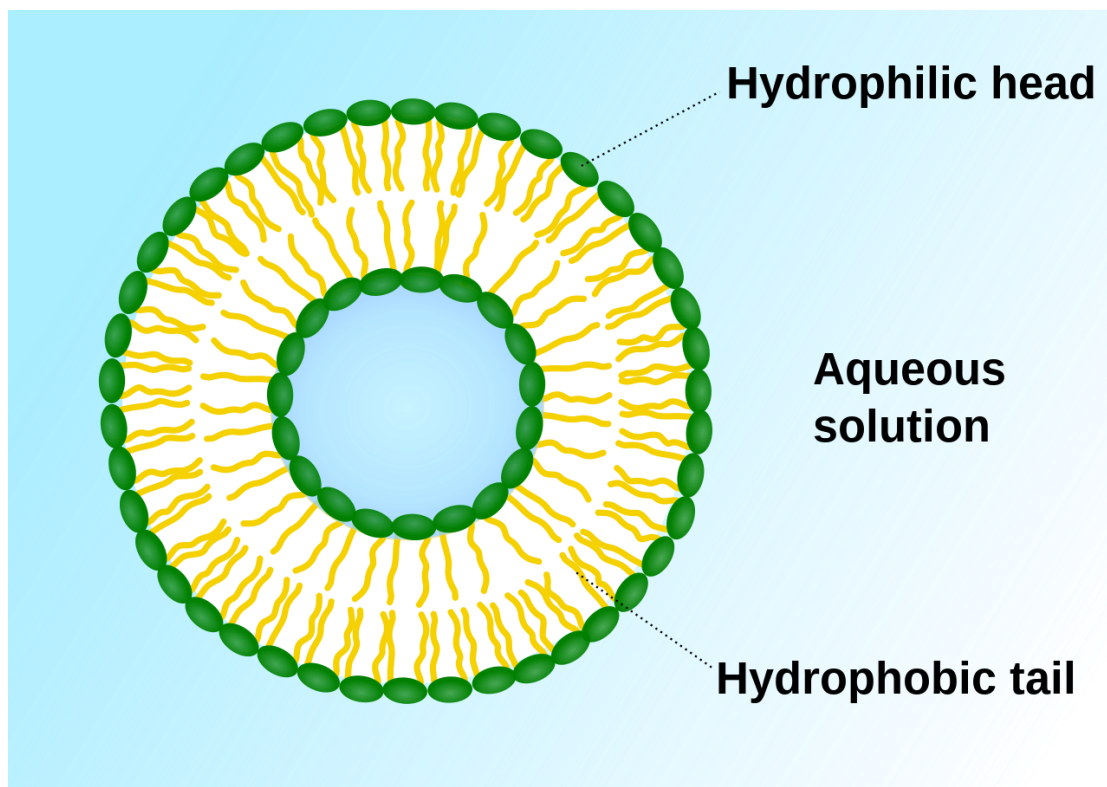
Στον τομέα των καλλυντικών, οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στη χρήση ελεύθερων CDs και συμπλόκων εγκλεισμού. Στα καλλυντικά, οι βασικές λειτουργίες των CDs είναι οι ακόλουθες: α) αυξάνουν τη υδατοδιαλυτότητα των υδρόφοβων μορίων, β) προστατεύουν τα ευπαθή μόρια από την αποικοδόμηση, γ) διατηρούν τη σταθερότητα των λάδι σε νερό γαλακτωμάτων (δευτεροταγείς γαλακτωματοποιητές), δ) μετατρέπουν τα ρευστά σε ξηρές σκόνες, ε) μειώνουν την ευαισθησία του δέρματος, στ) αποτρέπουν ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστατικών των σκευασμάτων, ζ) καλύπτουν δυσάρεστες οσμές και η) ρυθμίζουν τη διαπερατότητα του δέρματος και ελέγχουν την απελευθέρωση των δραστικών συστατικών (Numanoglu et al., 2007). Πρόσφατα δεδομένα αποκάλυψαν τη χρήση των CDs σε καλλυντικά σκευάσματα, κυρίως σε αρώματα, σχηματίζοντας σύμπλοκα εγκλεισμού για ελεγχόμενη απελευθέρωση αρωμάτων (Sharma et al., 2016). Εκτός από την ελεγχόμενη απελευθέρωση δραστικών συστατικών, οι CDs προσφέρουν και άλλα πλεονεκτήματα στον τομέα των καλλυντικών, όπως εφαρμογές στην αντιγηραντική φροντίδα του δέρματος, τα αντηλιακά, τα αποσμητικά, τα αντιδρωτικά και τα σαμπουάν (Ferreira et al., 2023).

Βέβαια, παραμένει δύσκολο να προβλεφθεί με ακρίβεια η συμπεριφορά των κυκλοδεξτρινών, λόγω της έλλειψης στοιχείων από κλινικές μελέτες σχετικά με τις δερμοφαρμακευτικές και καλλυντικές εφαρμογές τους και τη συμβατότητά τους με άλλα συστατικά που περιλαμβάνονται στα σκευάσματα.

1.4. Λιποσώματα

Τα λιποσώματα είναι οι πιο γνωστοί φορείς που χρησιμοποιούνται στα συστήματα στοχευμένης χορήγησης δραστικών ουσιών. Πρόκειται για σφαιρικά κυστίδια, συνήθως διαμέτρου 50-500 nm, τα οποία αποτελούνται από μία ή περισσότερες διπλοστιβάδες λιπιδίων, ως αποτέλεσμα της γαλακτωματοποίησης φυσικών ή συνθετικών λιπιδίων σε υδατικό μέσο (Jha, 2016). Συχνά χρησιμοποιούνται nano- διότι σε γενικές γραμμές ισχύει, ότι όσο μικρότερο είναι το μέγεθος ενός συστήματος μεταφοράς, τόσο μεγαλύτερη η επιφάνεια επαφής του με το όργανο στόχος, στην προκειμένη περίπτωση το δέρμα και τόσο μεγαλύτερη η δερματική διαπερατότητα του ενθυλακωμένου δραστικού συστατικού. Τα νανογαλακτώματα λιποσωμάτων είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα συστήματα μεταφοράς στις βιοϊατρικές επιστήμες κυρίως λόγω της βιοσυμβατότητας, της σταθερότητάς τους, της ευκολίας στη σύνθεσή τους, της υψηλής αποτελεσματικότητας φόρτωσης δραστικής ουσίας

(Noble G.T., 2014), της υψηλής βιοδιαθεσιμότητάς τους (McClements D.J., 2011) και των ασφαλών εκδόχων τους που χρησιμοποιούνται σε αυτά τα σκευάσματα (Cheng et al., 2018). Λόγω του μεγέθους τους, των υδρόφοβων και υδρόφιλων χαρακτηριστικών τους και της ικανότητάς τους να ενθυλακώνουν μόρια δραστικών ουσιών είτε στο υδατικό εσωτερικό των κυστιδίων είτε στη λιπόφιλη μεμβράνη, τα λιποσώματα θεωρούνται πολλά υποσχόμενα για να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά ως συστήματα χορήγησης δραστικών ουσιών. Τα λιποσώματα δημιουργούνται κυρίως από φωσφολιπίδια όπως η φωσφατιδυλοχολίνη της σόγιας (Sahoo S.K et al., 2003) ή συνθετικά διαλκυλικά ή τριαλκυλικά λιπίδια (Hattori Y. et al., 2021). Η ενσωμάτωση της χοληστερόλης στα λιποσώματα είναι απαραίτητη, καθώς η χοληστερόλη ρυθμίζει τη διαπερατότητα των μεμβρανών, αλλάζει τη ρευστότητα και βελτιώνει τη σταθερότητα των μεμβρανών διπλής στιβάδας παρουσία βιολογικών υγρών όπως το αίμα και το πλάσμα (Bulbake U., 2017). Τα λιποσωμικά σκευάσματα μπορούν επίσης να περιέχουν πολυμερή, ακόμη και πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης (Tadokoro S., 2016) για να παραταθεί ο χρόνος ημιζωής τους στην κυκλοφορία, να βελτιωθεί η κατανομή στον οργανισμό και να ενισχυθεί έτσι η αποτελεσματικότητα της ενθυλακωμένης δραστικής ουσίας.



Εικόνα1. 1 Σχηματική αναπαράσταση τυπικής δομής λιποσωμάτων (Wikipedia).

1.4.1. Τύποι λιποσωμάτων

Τα λιποσώματα ταξινομούνται σε τέσσερις κατηγορίες με βάση το μέγεθος και τον αριθμό των στοιβάδων: μικρά μονοστιβαδικά (SUV), μεγάλα μονοστιβαδικά (LUV), πολυστιβαδικά (MLV) και πολυλιποσώματα (MVV). Τα μονοστιβαδικά λιποσώματα έχουν μονοφωσfolιπιδική διπλοστιβάδα, ενώ τα πολυστιβαδικά έχουν κρεμμυδοειδή δομή. Τα MLV είναι ο απλούστερος τύπος λιποσωμάτων και χαρακτηρίζονται από αρκετές ομόκεντρες διπλοστιβάδες, όπου η μία διαχωρίζεται από την άλλη από την υδατική φάση. Η διάμετρός τους κυμαίνεται από 500nm έως λίγα μm . Τα LUV αποτελούνται από μία διπλοστιβάδα και το μέγεθός τους κυμαίνεται από 100 έως 1000 nm. Σε σύγκριση με τα MLV, τα LUV έχουν μεγαλύτερη αναλογία υδατικής φάσης και θεωρούνται κατάλληλα για την έγκλειση υδρόφιλων ουσιών. Τα SUV αποτελούνται από μία διπλοστιβάδα και το μέγεθός τους κυμαίνεται από 20 έως 75 nm.

Η αποτελεσματικότητα της ενθυλάκωσης των λιποσωμάτων αυξάνεται με το μέγεθος των λιποσωμάτων και μειώνεται με τον αριθμό των διπλοστιβάδων μόνο για τις υδρόφιλες ενώσεις (Ong S.G.M., et al., 2016). Το μέγεθος των λιπιδίων είναι ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τον χρόνο ημιζωής των λιποσωμάτων στην κυκλοφορία. Τόσο το μέγεθος όσο και ο αριθμός των διπλοστιβάδων επηρεάζουν την ποσότητα της ενθυλακωμένης ουσίας. Όταν τα λιποσώματα χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση φαρμάκων, τα επιθυμητά κυστίδια εκτείνονται συνήθως από 50 nm έως 150 nm. Η αλληλεπίδραση των λιποσωμάτων με την κυτταρική μεμβράνη εκφράζεται σε διάφορες θεωρίες: ειδική (τροποποιημένη με τη μεσολάβηση υποδοχέα) ή μη ειδική ενδοκυττάρωση (Kelly C., et al., 2011), τοπική σύντηξη (προσκόλληση) (Caracciolo G., et al., 2005) φαγοκυττάρωση και απορρόφηση στην κυτταρική μεμβράνη (Bozzuto G., et al., 2015). Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ λιποσώματος και κυττάρων επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες, όπως η σύνθεση, οι διαμέτροι, το επιφανειακό φορτίο, ζ-δυναμικό, ο συνδέτης στόχευσης στην επιφάνεια του λιποσώματος και το βιολογικό περιβάλλον (Vu, M. N., et al., 2020).

1.4.2. Ιδιότητες λιποσωμάτων

Τα λιποσώματα χρησιμοποιούνται στην Κοσμητολογία για τους εξής κύριους λόγους:

- Εφοδιάζουν την κερατίνη με λιπίδια,
- Μειώνουν την διαδερμική απώλεια ύδατος και ενυδατώνουν την κερατίνη,
- Μεταφέρουν ενδοδερμικά δραστικές ουσίες,

- Απελευθερώνουν αργά τις ουσίες στο δέρμα,
- Αυξάνουν τη σταθερότητα ευαίσθητων ουσιών.

1.4.3. Τα λιποσώματα ως συστήματα μεταφοράς ουσιών

Η κερατίνη στοιβάδα περιέχει κεραμίδια, τα οποία είναι σφιγγολιπίδια και χοληστερόλη, οπότε σχηματίζει διπλοστιβάδα όταν βρεθεί σε υδατικό διάλυμα φυσιολογικού pH.

Οι μηχανισμοί μεταφοράς των δραστικών ουσιών μέσω των λιποσωμάτων στο δέρμα είναι οι παρακάτω:

- α) Απευθείας μεταφορά της ενθυλακωμένης ουσίας από το λιπόσωμα στο δέρμα, αν το λιπόσωμα παρουσιάζει χημική συγγένεια με τα λιπίδια του δέρματος,
- β) Μεταφορά της ενθυλακωμένης ουσίας μέσω των τριχών και των τριχοσημηματογόνων αδένων,
- γ) Αύξηση της δερματικής διαπερατότητας με την εφαρμογή του λιποσώματος.

Όσον αφορά την αύξηση της δερματικής διαπερατότητας μέσω των λιποσωμάτων, επιτυγχάνεται με τους εξής μηχανισμούς:

- α) Δράση των λιποσωμάτων ως διαλυτοποιητές των λιπόφιλων μορίων και κατανομή των μορίων αυτών στο δέρμα,
- β) Διαταραχή των λιπιδίων της κερατίνης στοιβάδας και του λιπιδιοεπιδερμικού φραγμού,
- γ) Αύξηση της ενυδάτωσης της κερατίνης στοιβάδας,
- δ) Διάχυση των λιποσωμάτων στην κερατίνη στοιβάδα, ανάμειξή τους με τα λιπίδια αυτής και δημιουργία ενός λιπόφιλου περιβάλλοντος το οποίο διευκολύνει την απελευθέρωση λιπόφιλων εγκλεισμένων ουσιών.

1.4.4. Εφαρμογές λιποσωμάτων στη χορήγηση βιοδραστικών ενώσεων

Τα λιποσώματα έχουν αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα, λόγω της σημαντικής ενδο/διαδερμικής απορρόφησης. Τα τελευταία χρόνια, τα λιποσώματα έχουν προσελκύσει σε μεγάλο βαθμό το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών σε διάφορους τομείς, διότι είναι συνήθως βιοδιασπώμενα, ανάλογα με τη σύνθεση τους και βιοσυμβατά, ενώ κατέχουν και ιδιαίτερες ιδιότητες μεταφοράς δραστικών ουσιών λόγω του μεγέθους τους.

Βρίσκουν εφαρμογή σε πολλούς τομείς, ως φορείς δραστικών ουσιών στην τεχνολογία τροφίμων, τη γεωργία και στη θεραπεία ασθενειών και στα καλλυντικά.

Χρησιμοποιούνται για τη μεταφορά δραστικών μορίων στο δέρμα, σε επιφάνειες βλεννογόνων, και σε διάφορα συστήματα του οργανισμού. Χρησιμεύουν για την ενθυλάκωση

δραστικών ουσιών λιπόφιλων ή υδρόφιλων που μπορεί να έχουν ασυμβατότητα με τα υπόλοιπα συστατικά του καλλυντικού προϊόντος καθώς και δραστικών ουσιών που είναι ασταθείς.

Στον τομέα της ιατρικής, ποικίλες κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει την χρησιμότητα της χρήσης λιποσωμάτων σε αντικαρκινικές θεραπείες, τόσο στη μεταφορά του φαρμάκου στο όργανο-στόχος, όσο και στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών (Sharma et al., 2023, Luiz et al., 2023).

Επιπρόσθετα, δύο σημαντικά εγκεκριμένα αντιμυκητιασικά λιποσώματα ήταν το Ambisome® και το Fungisome®. Ενθυλακώνουν το αντιμυκητιασικό φάρμακο αμφοτερικίνη Β με πολλά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με το ελεύθερο φάρμακο. Αυτά τα λιποσώματα αμφοτερικίνης Β σταθεροποιήθηκαν σε φυσιολογικό ορό και έχουν μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και λιγότερη τοξικότητα και παρενέργειες (Azanza J.R., et al., 2015).

Στη φωτοδυναμική θεραπεία το Visudyne® είναι ο μόνος λιποσωμικός παράγοντας χορήγησης φαρμάκων που έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του ηλικιακού εκφυλισμού της ωχράς κηλίδας, αναστέλλοντας τη δημιουργία αιμοφόρων αγγείων στο μάτι (Chang H.I., et al., 2012).

Στην αντιμετώπιση του πόνου, το DepoDur™ είναι ένα σκεύασμα μορφίνης που χρησιμοποιεί την τεχνολογία DepoFoam™ και οδήγησε σε μια φόρμουλα παρατεταμένης απελευθέρωσης με παράταση του χρόνου κλινικής επίδρασης (Chang H.I., et al., 2012). Το Exparel® χρησιμοποιεί επίσης την τεχνολογία DepoFoam™ για την απελευθέρωση βουπιβακαΐνης για παρατεταμένη ανακούφιση από τον πόνο σταδιακά (V Zhigaltsev I., et al., 2010).

Σκοπός της εργασίας

Διερευνήθηκε σε υγιείς εθελοντές η αποτελεσματικότητα αντιγηραντικών καλλυντικών προϊόντων εξωτερικής εφαρμογής με σκοπό τη σύγκριση συστημάτων μεταφοράς. Στην παρούσα μελέτη εξετάζεται η επίδραση στην ενυδάτωση, στη διαδερμική απώλεια ύδατος, στην ελαστικότητα και στη μικροτοπογραφία του δέρματος, καλλυντικών προϊόντων τα οποία περιείχαν το σύμπλοκο καφεΐνη- λιπόσωμα και το σύμπλοκο καφεΐνη- κυκλοδεξτρίνη σε σύγκριση με το *placebo* προϊόν σε υγιείς εθελοντές 25-60 ετών με: α) εγκεκριμένες μη παρεμβατικές βιοφυσικές μεθόδους (Directive 2003/15/EC of the European Parliament and of the Council of 27 February 2003 amending Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products. Official Journal 066, 11/03/2003 P. 0026 - 0035) όπως η μέτρηση της ενυδάτωσης της κερατίνης στιβάδας, η μέτρηση της διαδερμικής απώλειας ύδατος η μέτρηση της ελαστικότητας του δέρματος, η μικροτοπογραφία δέρματος - απεικόνιση επιφάνειας δέρματος - λεπτών γραμμών και β) ερωτηματολόγιο αυτο-αξιολόγησης-κλίμακα σε σύγκριση με την αποτελεσματικότητα του *placebo* προϊόντος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1. ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Η κα Χρυσογιάννη Μαρία, στο πλαίσιο της Διπλωματικής Εργασίας «Ανάπτυξη και μελέτη σταθερότητας καλλυντικών προϊόντων με αλκαλοειδή» (Χρυσογιάννη Μ., 2023, Βαρβαρέσου Α. et al., 2023), για το ΠΜΣ «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων», Τομέα Αισθητικής και Κοσμητολογίας, Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής παρουσίασε την ανάπτυξη, τον φυσικοχημικό και μικροβιολογικό έλεγχο των λάδι- σε- νερό κρεμών με λιποσωμική καφεΐνη, καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη και καφεΐνη μη ενθυλακωμένη, με τα αλκαλοειδή βερβερίνη, τετραϋδροπιπερίνη για αύξηση της δερματικής διαπερατότητας και εκχύλισμα του φύκου *Jania rubens* με αντιοξειδωτικές και αντιγηραντικές ιδιότητες. Η παρασκευή και η μελέτη σταθερότητας των συνθέσεων πραγματοποιήθηκε από την κα Χρυσογιάννη Μαρία στο πλήρως εξοπλισμένο εργαστήριο ποιοτικού ελέγχου της Βιομηχανίας Πλαστικών ΑΒΕΕ στη Θεσσαλονίκη, το οποίο διαθέτει άδεια δυνατότητας παραγωγής καλλυντικών από τον Ε.Ο.Φ., στο πλαίσιο της μεταπτυχιακής της εργασίας. Το σύνολο των συνθέσεων είχε αποδεκτές υφές, αποδεκτά φυσικοχημικά χαρακτηριστικά και επιτυχημένες μετρήσεις κατά τη διεξαγωγή της μελέτης σταθερότητας

Σε δεύτερο στάδιο, σχεδιάστηκε η μελέτη αποτελεσματικότητας των συνθέσεων με καφεΐνη σε λιπόσωμα, καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη και το *placebo* προϊόν.

Οι συνθέσεις των προϊόντων που εξετάστηκαν παρατίθεται παρακάτω, σύμφωνα με τη διεθνή ονοματολογία συστατικών καλλυντικών προϊόντων (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients , INCI) https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/cosmetic-ingredient-database/cosing-glossary-ingredients_el).

Όλα τα συστατικά των προϊόντων **1**, **2** και **3** εισάγονται και κυκλοφορούν νόμιμα στην Ελλάδα.

2.1.1 Δραστικά συστατικά:

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

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

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

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

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

Είναι εκχύλισμα φλοιού από το φυτό *Phellodendron Amurense* και περιέχει περίπου 33% κ β βερβερίνη. Διαθέτει ισχυρισμούς αντιβακτηριακού, αντιοξειδωτικού, αντιερεθιστικού παράγοντα καθώς και προστασίας από την υπεριώδη ακτινοβολία.

Ο οίκος προτείνει χρήση ως 3% κ β στα καλλυντικά σκευάσματα. Στις παρούσες συνθέσεις χρησιμοποιήθηκε μια μέση συγκέντρωση (1,5% κ β).

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

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

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

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

Είναι σύμπλεγμα 50% καφεΐνης σε β-κυκλοδεξτρίνη. Διαθέτει ισχυρισμό ότι προστατεύει την καφεΐνη από την οξείδωση, τη θερμική διάσπαση και αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της λόγω της ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Ο οίκος προτείνει χρήση από 2 - 4% κ β στα καλλυντικά σκευάσματα. Στις παρούσες συνθέσεις

χρησιμοποιήθηκε ένα υψηλό ποσοστό, 3% κ β, το οποίο αποδίδει 1.5% καφεΐνη κ β στο τελικό καλλυντικό προϊόν.

5. LIP-32 (INCI: Water (Aqua) Phospholipids Caffeine Tocopheryl Acetate) από τον οίκο NanoVec.

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

2.1.2 Προϊόντα

- 1) **ΠΡΟΪΟΝ 1:** Δραστικό συστατικό: Water (Aqua) Phospholipids Caffeine Tocopheryl Acetate) (6%)

Aqua, Propanediol, Disodium EDTA, C12-20 Acid PEG-8 ester, Glyceryl stearate, *Persea Gratissima* (Avocado) oil, Squalane, Phenoxyethanol, Caprylyl glycol, BHT, Argan oil, Dicapryl ether, Shea butter, Tocopheryl acetate, Cetearyl alcohol, Caprylic/Capric triglycerides, Ethylhexyl palmitate, Ethylhexyl stearate, Glyceryl oleate, Tetrahydropiperine, *Phellodendron amurense* bark extract, Water Sucrose, *Meristotheca dakarensis* extract, *Jania rubens* extract, Water Phospholipids Caffeine Tocopheryl Acetate (6%), Sodium Polyacrylate, Isotridecyl Isononanoate, Trideceth-6.

- 2) **ΠΡΟΪΟΝ 2:** Δραστικό συστατικό: Caffeine – Cyclodextrin (3%)

Aqua, Propanediol, Disodium EDTA, C12-20 Acid PEG-8 Ester, Glyceryl Stearate, *Persea Gratissima* (Avocado) Oil, Squalane, Phenoxyethanol; Caprylyl Glycol, BHT, Argan Oil, Dicapryl Ether, Shea Butter, Tocopheryl Acetate Cetearyl Alcohol, Caprylic/Capric Triglycerides, Ethylhexyl Palmitate, Ethylhexyl Stearate, Glyceryl Oleate, Tetrahydropiperine, *Phellodendron Amurense* Bark Extract, Water Sucrose, *Meristotheca dakarensis* extract, *Jania rubens* extract, Sodium Polyacrylate, Isotridecyl Isononanoate, Trideceth-6.

- 3) **ΠΡΟΪΟΝ 3:** *PLACEBO*

Aqua, Propanediol, Disodium EDTA, C12-20 Acid PEG-8 Ester, Glyceryl Stearate, *Persea Gratissima* (Avocado) Oil, Squalane, Phenoxyethanol; Caprylyl Glycol, BHT,

Argan Oil, Dicapryl Ether, Shea Butter, Tocopheryl Acetate, Cetearyl Alcohol, Caprylic/Capric Triglycerides, Ethylhexyl Palmitate, Ethylhexyl Stearate, Glyceryl Oleate, Tetrahydropiperine, *Phellodendron Amurense* Bark Extract, Water Sucrose, *Meristotheca dakarensis* extract, *Jania rubens* extract, Sodium Polyacrylate, Isononanoate, Trideceth-6.

2.1.3. Όργανα και συσκευές

Για να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα των αντιγηραντικών καλλυντικών προϊόντων εξωτερικής χρήσης στους εθελοντές, χρησιμοποιήθηκαν εγκεκριμένες, μη παρεμβατικές βιοφυσικές μέθοδοι (Directive 2003/15/EC of the European Parliament and of the Council of 27 February 2003 amending Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products. Official Journal 066, 11/03/2003 P. 0026 - 0035) προσδιορισμού της ελαστικότητας του δέρματος, της διαδερμικής απώλειας ύδατος, της ενυδάτωσης της κερατίνης στοιβάδας και της μικροτοπογραφίας του δέρματος. Οι συσκευές που χρησιμοποιήθηκαν για αυτό τον σκοπό είναι οι κάτωθι:

A) *Cutometer 575* (Courage and Khazaka, Κολωνία, Γερμανία). Χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της ελαστικότητας του δέρματος. Το δέρμα αναρροφάται κάθετα με την εφαρμογή υποπίεσης που δημιουργείται μέσω αντλίας κενού για ορισμένα δευτερόλεπτα. Η υποπίεση διακόπτεται και ακολουθεί διάστημα αποκατάστασης – χάλασης. Η κάθετη επιμήκυνση του δέρματος κατά την αναρρόφηση ανιχνεύεται μέσω οπτικού συστήματος. Ακολούθως, λαμβάνονται καμπύλες επιμήκυνσης – χρόνου (strain – time curve) και πίεσης – επιμήκυνσης (stress – strain curve) και υπολογίζονται διάφορες παράμετροι. Στη συγκεκριμένη μελέτη θα εξεταστούν οι παράμετροι ελαστικότητας R5, R6, R7 μεταξύ των εξεταζόμενων περιοχών και των εθελοντών. Πρόκειται για παραμέτρους που αποτελούν πηλικά των παραμέτρων U_r , U_e , U_f , U_v .

Ειδικότερα:

$R5=(U_r/U_e)$, πηλίκo ελαστικότητας

$R6=(U_v/U_e)$, ιξωδοελαστικό πηλίκo

$R7=(U_r/U_f)$, πηλίκo ελαστικότητας

Οι παράμετροι U_e , U_v , U_r , U_f εξαρτώνται από το πάχος του δέρματος του εθελοντή και για αυτό δεν πρέπει να συγκρίνονται ως έχουν μεταξύ των εθελοντών.

U_e = άμεση ελαστική επιμήκυνση (παραμόρφωση) του δέρματος κατά το διάστημα

αναρρόφησης,

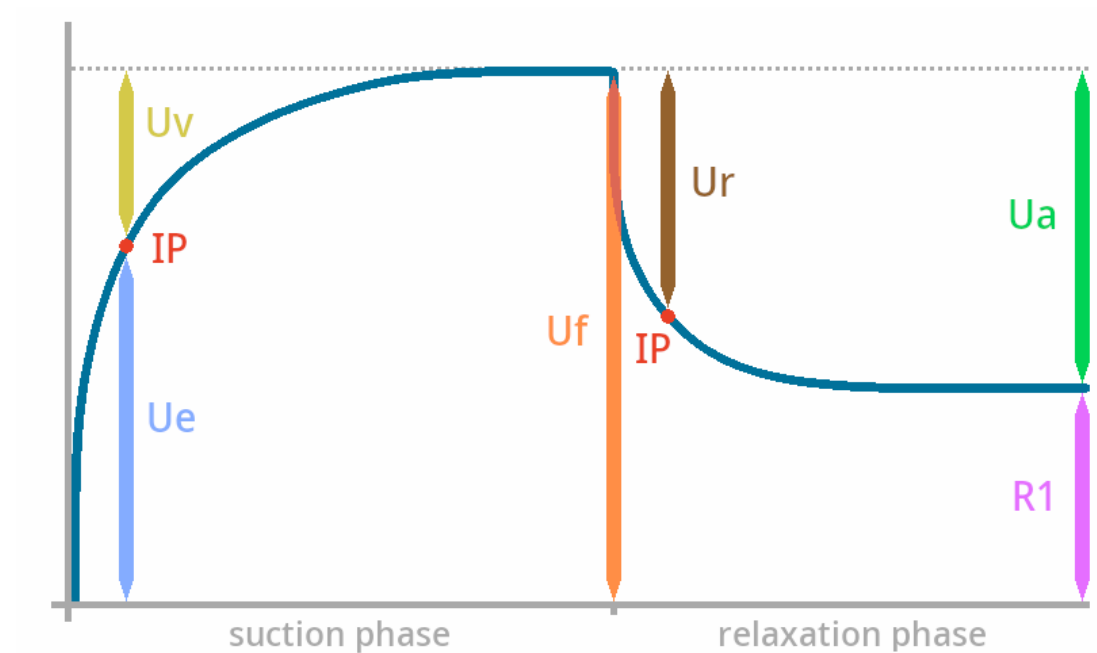
U_v = καθυστερημένη ιξωδοελαστική επιμήκυνση (παραμόρφωση) του δέρματος κατά το διάστημα αναρρόφησης,

U_r = άμεση αποκατάσταση του δέρματος κατά το διάστημα χάλασης,

U_f = η συνολική επιμήκυνση (παραμόρφωση) του δέρματος.

Σημειώνεται ότι $U_e = U_f - U_v$.

Με την εφαρμογή αντιγηραντικής θεραπείας ιδανικά περιμένουμε αύξηση των ελαστικών πηλίκων (R5 και R7) και μείωση του ιξωδοελαστικού πηλίκου (R6).



Σχήμα 1 Καμπύλη επιμήκυνσης (mm) – χρόνου (second) για σταθερή υποπίεση 500 mbar, διάστημα εφαρμογής της υποπίεσης 5 δευτερόλεπτα και διάστημα αποκατάστασης 5 δευτερόλεπτα (Courage- Khazaka).

B) *Skin Visioscan VC 98* (Courage and Khazaka, Κολωνία, Γερμανία). Χρησιμοποιείται για την απεικόνιση της μικροτοπογραφίας του δέρματος με τη χρήση UVA κάμερας. Η συσκευή που φέρει κάμερα UVA τοποθετείται στην εξεταζόμενη περιοχή του δέρματος και λαμβάνεται φωτογραφία, η οποία επεξεργάζεται από το λογισμικό του υπολογιστή με τον οποίο είναι συνδεδεμένη η κάμερα και προσδιορίζονται διάφορες παράμετροι. Στην προκειμένη περίπτωση αναλύονται οι εξής:

· **Sesc (Scaliness, αποφολίδωση):** Υπολογίζει την αναλογία φωτεινών κουκίδων. Στο επαρκώς ενυδατωμένο δέρμα η τιμή αυτή είναι μικρή.

- **Ser (Roughness, τραχύτητα):** Υπολογίζει την αναλογία σκοτεινών κουκίδων. Όσο απαλότερο το δέρμα, τόσο χαμηλότερη είναι αυτή η τιμή.
- **Sew (Wrinkles, ρυτίδες):** Είναι ανάλογο του αριθμού και του πλάτους των ρυτίδων. Όσο περισσότερες είναι οι ρυτίδες, τόσο μεγαλύτερη είναι η τιμή αυτή.
- **Sesm (Smoothness, απαλότητα):** Είναι ανάλογο του πλάτους των ρυτίδων. Όσο πιο αποτελεσματική η αντιγηραντική ή η ενυδατική θεραπεία, τόσο μεγαλύτερη η τιμή αυτή.

Γ) **Corneometer[®] CM 825** (Courage and Khazaka, Κολωνία, Γερμανία). Χρησιμοποιείται για την μέτρηση της ενυδάτωσης της κερατίνης στοιβάδας. Η συσκευή φέρει πυκνωτή, ο οποίος αποτελείται από δύο αντίθετα φορτισμένες πλάκες μεταξύ των οποίων δημιουργείται ηλεκτρικό πεδίο. Όταν εισάγεται υλικό με υψηλή διηλεκτρική σταθερά στο ηλεκτρικό πεδίο π.χ. νερό, η χωρητικότητά του αυξάνεται και η αύξηση καταγράφεται. Έτσι, όταν το στέλεχος που φέρει ενσωματωμένο τον πυκνωτή έλθει σε επαφή με το δέρμα η μεταβολή της χωρητικότητας του πυκνωτή οφείλεται κυρίως στη μεταβολή της περιεκτικότητας σε νερό της κερατίνης στοιβάδας. Οι μονάδες μέτρησης είναι αυθαίρετες και οι μετρήσεις ταξινομούνται ως εξής:

- Πολύ ξηρό à <30
- Ξηρό à 30-45
- Ικανοποιητικά ενυδατωμένο à >45.

Δ) **MPA 5 – Tewameter** (Courage and Khazaka, Κολωνία, Γερμανία). Χρησιμοποιείται για την μέτρηση της διαδερμικής απώλειας ύδατος. Ως διαδερμική απώλεια ύδατος ορίζεται το φαινόμενο κατά το οποίο ποσότητα νερού αποβάλλεται από το σώμα προς το περιβάλλον, μέσω του δέρματος με διαδικασίες διάχυσης και εξάτμισης. Η συσκευή χρησιμοποιεί ειδικά σχεδιασμένη κεφαλή, η οποία μεταβάλλει τις ηλεκτρικές της ιδιότητες ανάλογα με την τάση ατμών που έρχεται σε επαφή. Η μέτρηση επηρεάζεται από τη λειτουργία των ιδρωτοποιών αδένων, γι' αυτό και πρέπει να πραγματοποιείται σε κλιματιζόμενο δωμάτιο με σταθερή θερμοκρασία.

2.2 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

2.2.1 Στατιστικός σχεδιασμός μελέτης

Υπάρχουν ποικίλες χρησιμοποιούμενες μέθοδοι τυχαιοποίησης, με τον τελικό στόχο να παραμένει κοινός: να επικυρωθεί η υπόθεση ότι οι διαφορές που παρατηρούνται στα αποτελέσματα είναι πιθανό να οφείλονται σε διαφορές στις θεραπείες και όχι στα βασικά χαρακτηριστικά των εθελοντών. Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες μέθοδοι τυχαιοποίησης είναι οι κάτωθι:

- ▶ Απλή τυχαιοποίηση,
- ▶ Τυχαιοποίηση με μπλοκ,
- ▶ Στρωματοποιημένη τυχαιοποίηση και
- ▶ Προσαρμοστική τυχαιοποίηση.

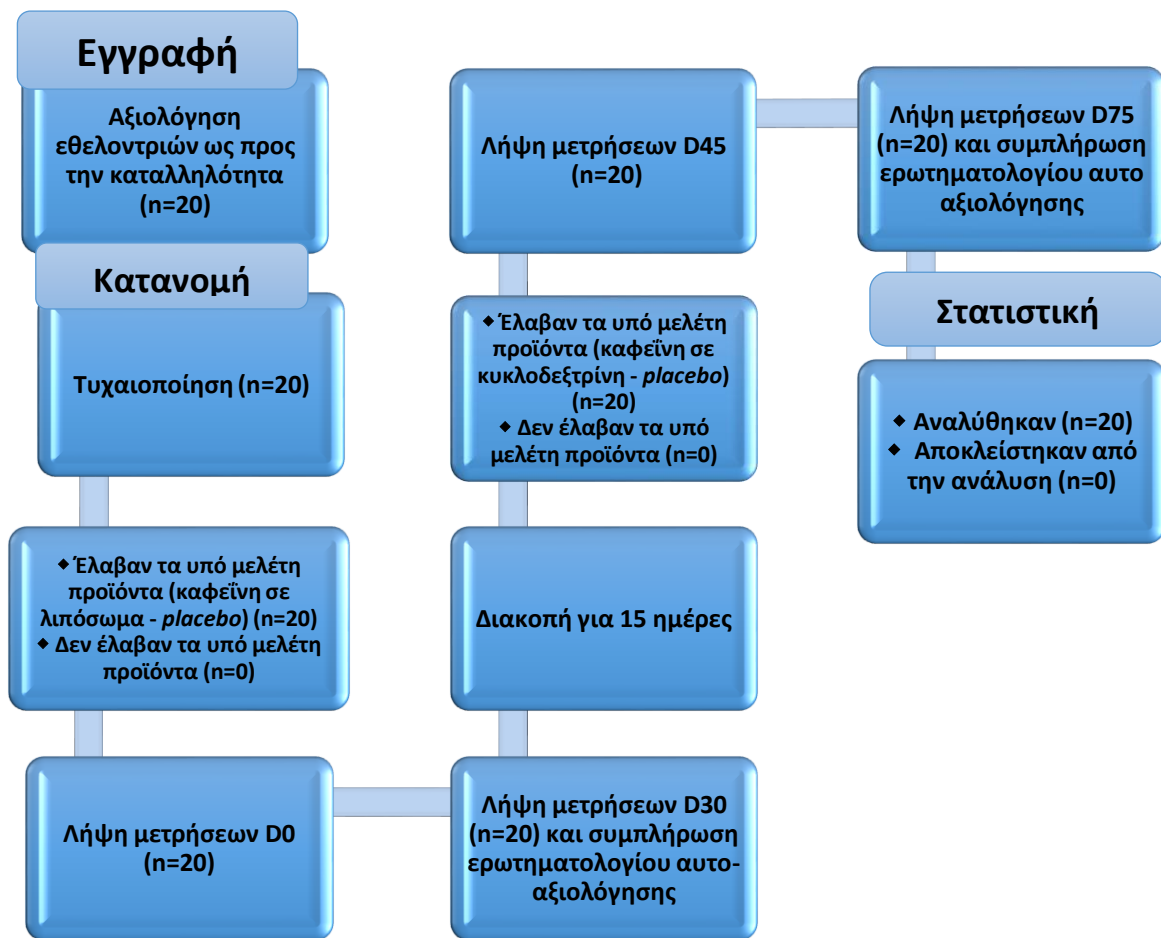
Στην παρούσα μελέτη, λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος, γίνεται εφαρμογή της απλής τυχαιοποίησης.

2.2.2 Οργάνωση μελέτης

Στη μελέτη έλαβαν μέρος είκοσι (20) υγιείς εθελόντριες ηλικίας 25-60 ετών, που επιθυμούσαν να βελτιώσουν την εμφάνισή τους. Από την μελέτη αποκλείστηκαν εγκυμονούσες, άτομα που ελάμβαναν τρέχουσα ορμονική θεραπεία ή φάρμακα που προκαλούν φωτοευαισθησία ή παρουσίαζαν ενεργές βλάβες οποιασδήποτε δερματολογικής πάθησης. Οι εθελόντριες έπαψαν να χρησιμοποιούν οποιοδήποτε άλλο καλλυντικό προϊόν περιποίησης, ώστε να μην επηρεαστούν όσο ήταν δυνατόν, τα αποτελέσματα.

Κατά τις πρώτες 30 ημέρες, διάστημα το οποίο χαρακτηρίζεται ως Φάση 1 (D0-D30), το μισό πρόσωπο υποβλήθηκε σε θεραπεία με *placebo* (Προϊόν 3) και το άλλο μισό με λιποσωμική καφεΐνη (Προϊόν 1). Ακολούθησε ένα διάλειμμα 14 ημερών με το *placebo* (Προϊόν 3) να εφαρμόζεται σε όλο το πρόσωπο (Φάση 0), ώστε οι μετρήσεις της επόμενης φάσης με την εφαρμογή των προϊόντων 2 και 3, να μην επηρεαστούν από την εφαρμογή του προϊόντος 1. Για τις επόμενες 30 ημέρες (D45-D75, Φάση 2), το μισό πρόσωπο υποβλήθηκε σε θεραπεία με *placebo* (Προϊόν 3) και το άλλο μισό με το προϊόν καφεΐνης κυκλοδεξτρίνης (Προϊόν 2) (Διάγραμμα 2.1). Τα προϊόντα εφαρμόζονταν δύο φορές την ημέρα. Τις ημέρες 0 (D0), 30 (D30), 45 (D45) και 75 (D75) έγιναν οι βιοφυσικές μετρήσεις ενυδάτωσης κερατίνης, διαδερμικής απώλειας ύδατος (TEWL), παραμέτρων ελαστικότητας και παραμέτρων μικροτοπογραφίας δέρματος. Η επεξεργασία έγινε με παραμετρικές και μη παραμετρικές στατιστικές δοκιμασίες (κατά ζεύγη t-δοκιμασία με τη χρήση του SPSS για τις βιοφυσικές μετρήσεις και για τα

ερωτηματολόγια αυτό-αξιολόγησης). Για να μπορέσουμε να αξιολογήσουμε την ορθότητα των αποτελεσμάτων, ορίσαμε ως επίπεδο σημαντικότητας (α) το 5%, όπως συνηθίζεται σε μελέτες τέτοιου μεγέθους και αυτού του τομέα. Η τιμή p (P) υπολογίστηκε με τη χρήση του SPSS και είναι ουσιαστικά μια πιθανότητα που υπολογίζεται από το εκάστοτε δείγμα και συγκρίνεται με το επίπεδο σημαντικότητας α . Αν $P \leq \alpha$, τότε σε επίπεδο σημαντικότητας α , η μηδενική υπόθεση (δηλαδή η μη αποτελεσματικότητα του υπό εξέταση προϊόντος) απορρίπτεται.



Διάγραμμα 2.1 Διάγραμμα ροής της κλινικής μελέτης που διεξήχθη στο Εργαστήριο Κοσμητολογίας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, Αθήνα, Ελλάδα.

2.2.3. Πρώτη επίσκεψη εθελοντριών

Στην πρώτη επίσκεψή τους στο εργαστήριο Χημείας-Βιοχημείας-Κοσμητολογίας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δόθηκε στις εθελόντριες η οδηγία να μην έχουν

εφαρμόσει κανένα προϊόν στο πρόσωπό τους. Οι είκοσι (20) εθελόντριες υπέγραψαν τα απαραίτητα έντυπα συγκατάθεσης και ενημέρωσης για τη συμμετοχή τους στην έρευνα, έλαβαν έντυπα καταγγελίας – παραπόνων και συμπλήρωσαν το ιστορικό τους, αφού ενημερώθηκαν για τη διαδικασία αναλυτικά, όπως ορίζεται από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας.

Συνολικά 40 κωδικοποιημένα βαζάκια των 50 γραμμαρίων (20 με το προϊόν **1** και 20 με το προϊόν **3**) δόθηκαν κατά την πρώτη επίσκεψη για χρήση δύο φορές την ημέρα. Οι συμμετέχουσες έμειναν στο Εργαστήριο για μία περίοδο εγκλιματισμού 20 λεπτών πριν από τις μετρήσεις, σε θερμοκρασία δωματίου που κυμαινόταν μεταξύ 19 και 23°C και υγρασία μεταξύ 40% και 60%.

Οι εθελόντριες κάθονταν σε άνετη πολυθρόνα με κλειστά μάτια και σε αυτή τη θέση πραγματοποιήθηκαν οι μετρήσεις στις παρειές του προσώπου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΒΙΟΦΥΣΙΚΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ

Τα αποτελέσματα των οργανολογικών μεθόδων συνοψίζονται στον **Πίνακα 3.1**, ενώ οι ποσοστιαίες μεταβολές των παραγόντων συνοψίζονται στον **Πίνακα 3.2**.

Προϊόν 1 (Λιποσωμική καφεΐνη)

Προϊόν 2 (Καφεΐνη ενθυλακωμένη σε κυκλοδεξτρίνη)

Προϊόν 3 (*Placebo*-Προϊόν χωρίς καφεΐνη)

3.1. ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ ΔΕΡΜΑΤΟΣ (CORNEOMETER)

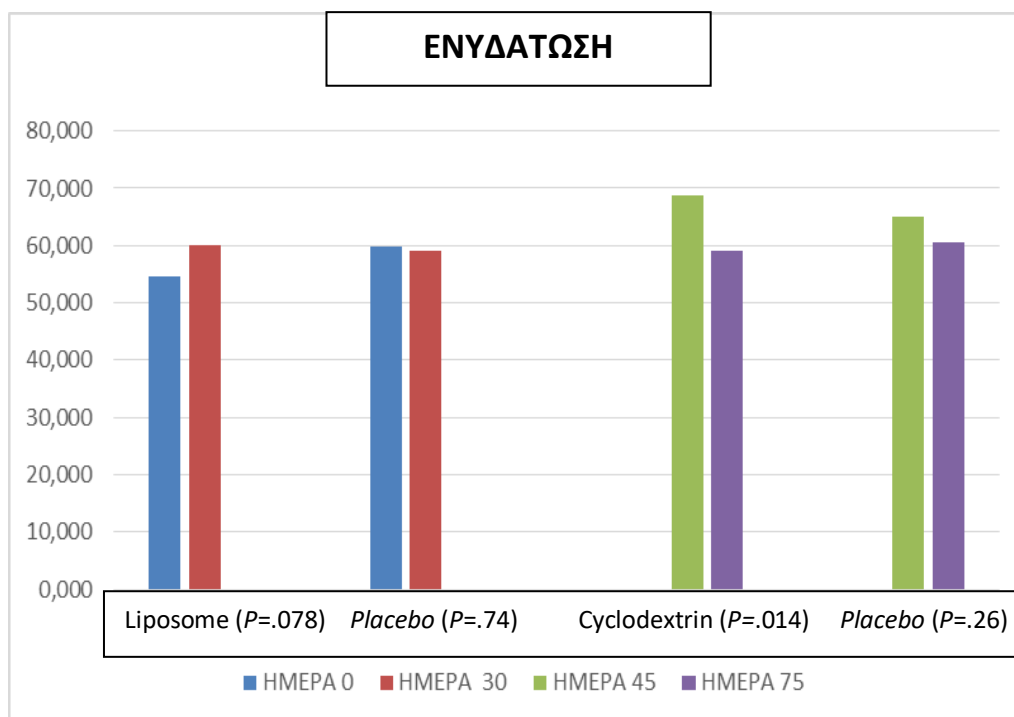
Μετά από 30 μέρες εφαρμογής των προϊόντων **1** και **3**, η ενυδάτωση της κερατίνης αυξήθηκε κατά 9% (D0-D30, $P=.078$) για το προϊόν **1** και μειώθηκε κατά 1,6% (D0-D30, $P=.74$) για το προϊόν **3**, αντίστοιχα. Και στις δύο περιπτώσεις, οι μετρήσεις δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές. Μετά από 30 μέρες εφαρμογής των προϊόντων **2** και **3**, η ενυδάτωση της κερατίνης μειώθηκε κατά 16,5% με (D45-D75, $P=.014$) για το προϊόν **2** και κατά 7,3% με (D45-D75, $P=.26$) για το προϊόν **3**, αντίστοιχα. Οι μεταβολές αυτές απεικονίζονται και στο **Διάγραμμα 3.1**.

Πίνακας 3.1 Πίνακας βιοφυσικών μετρήσεων (μέσος όρος +/- τυπική αποκλιση) για την ενυδάτωση, την διαδερμική απώλεια ύδατος, την ελαστικότητα και την μικροτοπογραφία του δέρματος.

Corneometer	Λιποσωμική καφεΐνη Προϊόν 1	Placebo Προϊόν 3	Καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη Προϊόν 2
Day 0	54,7 ± 16,6	59,9 ± 11,9	-
Day 30	60,1 ± 13,1	58,9 ± 11,9	-
Day 45	-	65 ± 13	68,7 ± 14,5
Day 75	-	60,6 ± 13,8	59 ± 13,5
Tewameter			
Day 0	18,7 ± 8,5	18,7 ± 8,4	-
Day 30	15,4 ± 8,4	15,8 ± 6,7	-
Day 45	-	17,5 ± 7,4	17,7 ± 7,3
Day 75	-	15,3 ± 4,6	15,4 ± 3,7
Cutometer (R5)			
Day 0	0,55 ± 0,28	0,67 ± 3	-
Day 30	0,7 ± 0,38	0,59 ± 0,27	-
Day 45	-	0,5 ± 0,22	0,55 ± 0,28
Day 75	-	0,36 ± 0,49	0,4 ± 0,34
Cutometer (R6)			
Day 0	0,49 ± 0,3	0,55 ± 0,3	-
Day 30	0,32 ± 0,2	0,3 ± 0,12	-
Day 45	-	0,19 ± 0,09	0,16 ± 0,08
Day 75	-	0,13 ± 0,05	0,15 ± 0,06
Cutometer (R7)			
Day 0	0,33 ± 0,14	0,35 ± 0,12	-
Day 30	0,43 ± 0,19	0,38 ± 0,16	-
Day 45	-	0,36 ± 0,15	0,37 ± 0,16
Day 75	-	0,23 ± 0,16	0,28 ± 0,15
Visioscan (SEsc)			
Day 0	0,85 ± 0,31	0,79 ± 0,24	-
Day 30	0,80 ± 0,22	0,77 ± 0,20	-
Day 45	-	0,80 ± 0,21	0,91 ± 0,43
Day 75	-	0,83 ± 0,23	0,87 ± 0,36
Visioscan (SEw)			
Day 0	72,1 ± 10,0	71,8 ± 10,7	-
Day 30	64,3 ± 10,6	64,4 ± 8,1	-
Day 45	-	71,6 ± 12,9	68,3 ± 10,9
Day 75	-	66,9 ± 13,1	63,4 ± 15,5
Visioscan (SEr)			
Day 0	4,2 ± 2,3	4,3 ± 2,2	-
Day 30	3,4 ± 1,6	3,5 ± 2,1	-
Day 45	-	3,8 ± 2,2	3,9 ± 1,8
Day 75	-	3,6 ± 1,9	4,3 ± 2,9
Visioscan (SEsm)			
Day 0	65,0 ± 14,9	64,5 ± 13,5	-
Day 30	65,9 ± 15,4	65,3 ± 16,9	-
Day 45	-	60,9 ± 14,5	67,0 ± 13,5
Day 75	-	69,7 ± 14,4	73,0 ± 15,7

Πίνακας 3.2. Πίνακας ποσοστιαίας μεταβολής των παραγόντων ενυδάτωσης, διαδερμικής απώλειας ύδατος, ελαστικότητας και μικροτοπογραφίας του δέρματος.

Corneometer	Λιποσωμική καφεΐνη Προϊόν 1	Placebo Προϊόν 3	Καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη Προϊόν 2
Day 30	9	-1,6	-
Day 75	-	-7,3	-16,5
Tewameter			
Day 30	-21	-18,4	-
Day 75	-	-14,7	-14,6
Cutometer (R5)			
Day 30	21,3	-11,8	-
Day 75	-	-38,6	-36,2
Cutometer (R6)			
Day 30	-53,1	-80,8	-
Day 75	-	-49,9	-9,4
Cutometer (R7)			
Day 30	23,4	6,9	-
Day 75	-	-54,9	-32,9
Visioscan (SEsc)			
Day 30	-6,7	-1,5	-
Day 75	-	3	-4,8
Visioscan (SEw)			
Day 30	-12,2	-11,4	-
Day 75	-	-7	-7,6
Visioscan (SEr)			
Day 30	-23,3	-22,9	-
Day 75	-	-3,6	7,3
Visioscan (SEsm)			
Day 30	1,4	1,2	-
Day 75	-	12,6	8,2



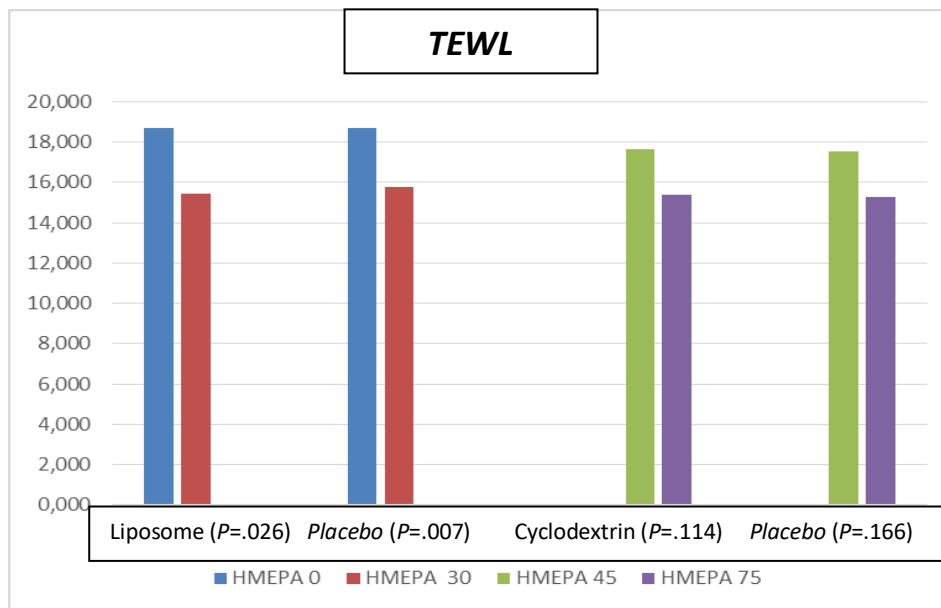
Διάγραμμα 3.1 Οι μεταβολές (μέσες τιμές) των επιπέδων ενυδάτωσης πριν και μετά τη χρήση των προϊόντων προς εξέταση.

Συμπερασματικά, αν και οι μετρήσεις δεν είναι όλες στατιστικά σημαντικές, πλησιάζουν όμως τη στατιστική σημαντικότητα σε κάποιες περιπτώσεις και διαφαίνεται μια τάση. Η καφεΐνη στη λιποσωμική μορφή (1) επηρεάζει θετικά την ενυδάτωση της κερατίνης (αύξηση 9 %, D0-D30, $P=.078$). Η καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (2) δρα αρνητικά στην ενυδάτωση και με στατιστική σημαντικότητα (μείωση 16,5%, D45-D75, $P=.014$). Το placebo (3) προκαλεί μείωση στην ενυδάτωση και στις δυο φάσεις του πειράματος ($P<.05$).

3.2. ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ ΥΔΑΤΟΣ (TEWL)

Η διαδερμική απώλεια ύδατος τις πρώτες 30 μέρες εφαρμογής μειώθηκε με στατιστική σημαντικότητα κατά 21% ($P=.026$) για το προϊόν 1 και κατά 18,4% ($P=.007$) για το προϊόν 3 (Πίνακας 3.1)

Αντίστοιχα, τις επόμενες 30 μέρες εφαρμογής η διαδερμική απώλεια ύδατος μειώθηκε κατά 14,6% ($P=.114$, $p<0.5$) για το προϊόν 2 και κατά 14,7% ($P=.166$, $p<0.5$) για το προϊόν 3 (Διάγραμμα 3.2).



Διάγραμμα 2.2 Οι μεταβολές των μέσων τιμών της διαδερμικής απώλειας ύδατος για τα υπό μελέτη προϊόντα.

Συμπερασματικά, αν και οι μετρήσεις δεν είναι όλες στατιστικά σημαντικές, πλησιάζουν όμως τη στατιστική σημαντικότητα σε κάποιες περιπτώσεις και διαφαίνεται μια τάση. Η καφεΐνη στη λιποσωμική μορφή (1) μειώνει την τιμή *TEWL* με στατιστική σημαντικότητα (μείωση 21 %, D0-D30, $P=.026$). Η καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (2) μειώνει επίσης την τιμή *TEWL* (μείωση 18,4%, D45-D75, $P=0.105$). Το *placebo* (3) προκαλεί μείωση και στις δυο φάσεις του πειράματος ($P<.05$, και $P<.5$)

Τα αποτελέσματα των τιμών ενυδάτωση της κερατίνης και *TEWL* βρίσκονται σε συμφωνία για την καφεΐνη στη λιποσωμική μορφή (1) και για το *placebo* προϊόν (3). Φαίνεται ότι το *placebo* προϊόν δεν ευνοεί την ενυδάτωση, ενώ η λιποσωμική μορφή συνεισφέρει θετικά.

Τα αποτελέσματα που παρατηρούνται με την κυκλοδεξτρίνη (2) δείχνουν ότι η καφεΐνη, ως δραστικό συστατικό δεν ευνοεί την ενυδάτωση και η διαφορά που παρατηρείται μεταξύ λιποσωμικής μορφής (1), καφεΐνης σε κυκλοδεξτρίνη (2) και *placebo* (3) οφείλεται στο σύστημα του λιποσώματος. Η κυκλοδεξτρίνη ως σύστημα μεταφοράς δεν φαίνεται να συνεισφέρει θετικά στην ενυδάτωση.

3.3. ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

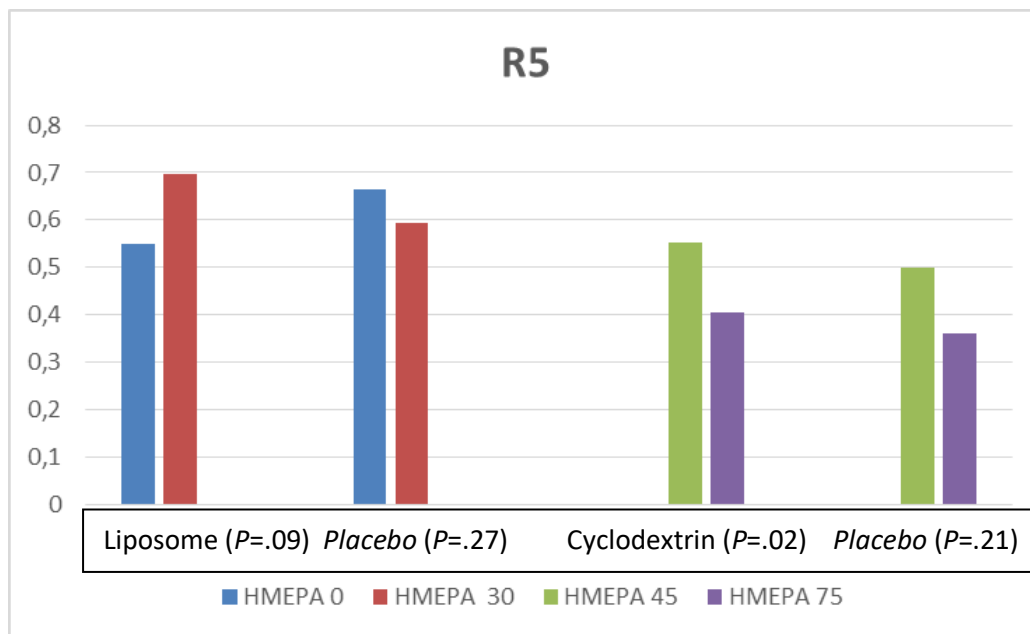
Η μεταβολή της ελαστικότητας του δέρματος μετά τη χρήση των προς εξέταση προϊόντων, κρίνεται από την σύγκριση τριών παραγόντων: τον R5 , R6 και R7 (Βαρβαρέσου Α., 2018).

R5=(Ur/Us), πηλίκο ελαστικότητας

R6=(Un/Us), ιξωδοελαστικό πηλίκο

R7= (Ur/Uf), πηλίκο ελαστικότητας

3.3.1. Παράγοντας R5 =(Ur/Us), πηλίκο ελαστικότητας



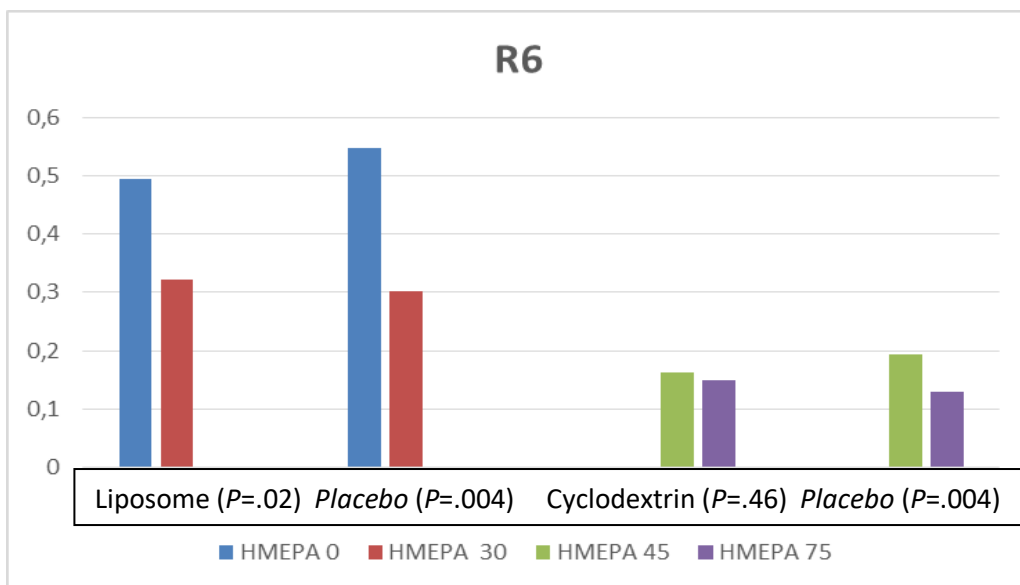
Διάγραμμα 3.3 Η μεταβολή των μέσων τιμών του παράγοντα R5 για τα υπό μελέτη προϊόντα.

Όπως απεικονίζεται στο **Διάγραμμα 3.3** και στον **Πίνακα 3.2**, ο παράγοντας ελαστικότητας R5 στην πρώτη φάση του πειράματος, αυξήθηκε κατά 21,3% (D0-D30, $P=.09$) με την εφαρμογή της λιποσωμικής μορφής (**1**) και μειώθηκε κατά 11,8% (D0-D30, $P=.27$) για προϊόν **3**. Και στις δύο περιπτώσεις, τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά. Όμως τα αποτελέσματα και στις δυο περιπτώσεις παρουσιάζουν $p<0.5$ και στην περίπτωση του προϊόντος **1** το αποτέλεσμα είναι πολύ κοντά στη στατιστική σημαντικότητα.

Στη δεύτερη φάση του πειράματος, ο παράγοντας R5 μειώθηκε κατά 36,2% (D45-D75, $P=.02$) για την καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (2) και κατά 38,6% (D45-D75, $P=.21$) για το placebo (3). Στατιστικώς σημαντικές είναι μόνο οι μετρήσεις για την καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (2), οι οποίες όμως υποδεικνύουν μείωση της ελαστικότητας του δέρματος, άρα και αναποτελεσματικότητα του προϊόντος ως προς αυτόν τον παράγοντα.

Συμπερασματικά, ο παράγοντας ελαστικότητας R5 αυξήθηκε για το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (1) (21,3 % , $P<.5$), μειώθηκε για την καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (2) (36,2 % , $P<0.05$) για το placebo (3) (38,6%, $P<.5$).

3.3.2. Παράγοντας ιξωδοελαστικότητας R6 = (Uv/Ue)



Διάγραμμα 3.4 Η μεταβολή των μέσων τιμών του παράγοντα R6 για τα υπό μελέτη προϊόντα.

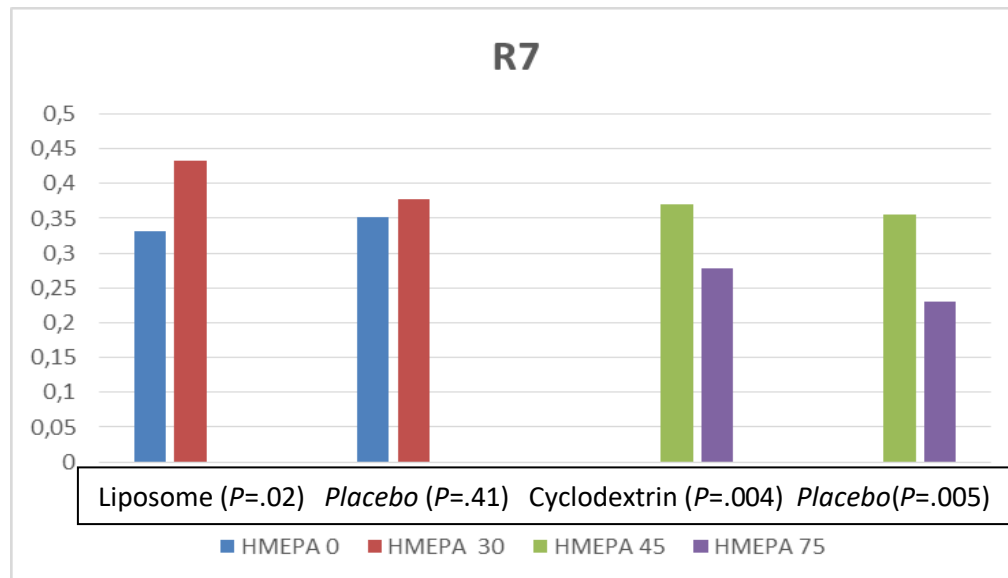
Ο παράγοντας ιξωδοελαστικότητας R6, όπως φαίνεται στο **Διάγραμμα 3.4** και στον **Πίνακα 3.2** μειώθηκε και στις δύο φάσεις του πειράματος. Ειδικότερα, στην πρώτη φάση μειώθηκε κατά 53,1% ($P=.02$) για το προϊόν λιποσωμική καφεΐνη 1 και κατά 80,8% ($P=.004$) για το προϊόν 3.

Στη δεύτερη φάση του πειράματος, ο παράγοντας R6 μειώθηκε κατά 9,4% ($P=.46$) για το προϊόν 2 και κατά 49,9% ($P=.004$) για το προϊόν 3.

Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις, η μείωση του παράγοντα R6 υποδεικνύει αύξηση της ελαστικότητας του δέρματος, άρα και αποτελεσματικότητα των προϊόντων.

Συμπερασματικά, στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα παρουσιάζουν τα προϊόντα **1** και **3** καθώς ισχύει ότι $P < 0.05$, ενώ το προϊόν με καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη παρουσιάζει τη μικρότερη αποτελεσματικότητα (μείωση κατά 9,4%, $P < .5$).

3.3.3. Παράγοντας ελαστικότητας $R7=(U_r/U_f)$, ηλικίο ελαστικότητας



Διάγραμμα 3.5 Η μεταβολή των μέσων τιμών του παράγοντα R7 για τα υπό μελέτη προϊόντα.

Ο παράγοντας ελαστικότητας R7, όπως φαίνεται στο Διάγραμμα 3.5 και στον Πίνακα 3.2, αυξήθηκε στην πρώτη φάση του πειράματος και για τα δύο προϊόντα, ενώ μειώθηκε στη δεύτερη φάση.

Τις πρώτες 30 μέρες ο παράγοντας R7 αυξήθηκε κατά 23,4% ($P=.02$) για το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (**1**) και κατά 6,7% ($P=.41$) για το *placebo* προϊόν **3**.

Στη δεύτερη φάση του πειράματος, ο παράγοντας R7 παρουσίασε μείωση κατά 32,9% ($P=.004$) για το προϊόν **2** και κατά 54,9% ($P=.005$) για το προϊόν **3**.

Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι η αύξηση του συγκεκριμένου παράγοντα υποδηλώνει αύξηση της ελαστικότητας του δέρματος αλλά και το ότι έχουμε ορίσει το 5% ως διάστημα εμπιστοσύνης, τότε το προϊόν με την λιποσωμική καφεΐνη (**1**) είναι το πιο αποτελεσματικό στην αύξηση της ελαστικότητας του δέρματος ως προς αυτόν τον παράγοντα R7.

Συμπερασματικά, η λιποσωμική καφεΐνη (1) οδηγεί σε στατιστικά σημαντική αύξηση της ελαστικότητας (23.4 % , $P<.05$) η καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (2) είναι αναποτελεσματική και οδηγεί σε μείωση της ελαστικότητας (32,9%, $P<.05$) και το *placebo* προϊόν.

Στις μετρήσεις ελαστικότητας γενικά (R5, R6, R7), το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (1) οδηγεί στο διάστημα της πρώτης φάσης σε στατιστικά σημαντική αύξηση της ελαστικότητας με αύξηση των ελαστικών πηλίκων (R5 και R7, $P<.05$) και μείωση του ιξωδοελαστικού πηλίκου (R6, $P<.05$).

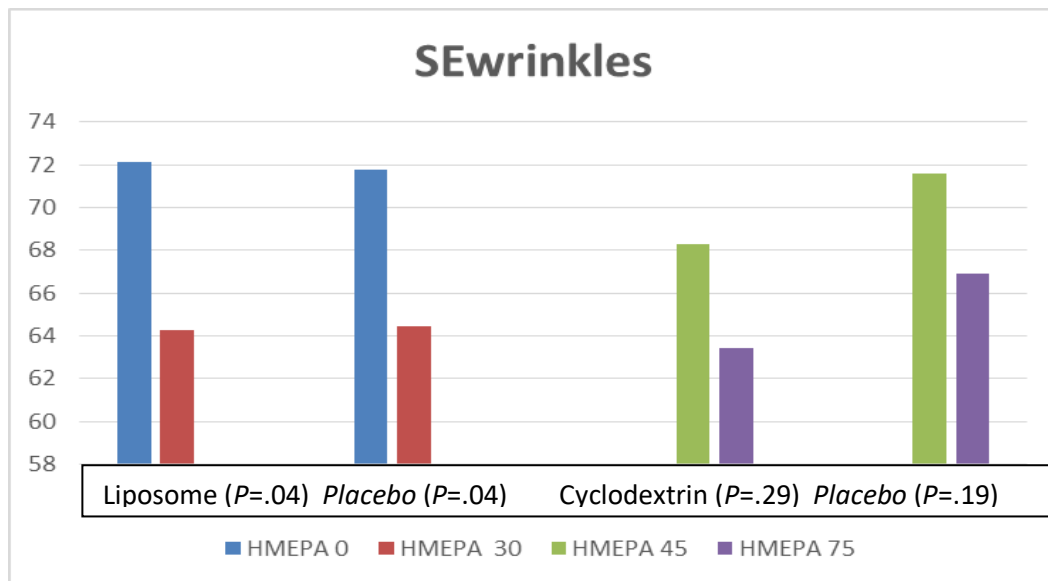
Αντίθετα, το προϊόν με καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (2) οδηγεί σε μείωση της ελαστικότητας -μείωση των ελαστικών πηλίκων (R5 και R7, $P<.05$). Θετική είναι η επίδραση του προϊόντος 2 στη μείωση της ιξωδοελαστικότητας.

Σχετικά με το *placebo* προϊόν (3) παρουσιάζει και στη Φάση 1 και στη Φάση 2 , παρόμοια δράση με αυτή που κάθε φορά παρουσιάζει το αντίστοιχο δραστικό προϊόν [Φάση 1, προϊόν 1 (λιποσωμική καφεΐνη) και Φάση 2, προϊόν 2 καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη].

3.4. ΜΙΚΡΟΤΟΠΟΓΡΑΦΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ (SKIN VISIOSCAN)

3.4.1. Παράγοντας Sew (Sewrinkles)

Στο **Διάγραμμα 3.6** και στον **Πίνακα 3.2**, απεικονίζεται ο παράγοντας Sew, ο οποίος μειώνεται σε όλες τις φάσεις του πειράματος και για κάθε προϊόν.



Διάγραμμα 3.6 Η μεταβολή των μέσων τιμών του παράγοντα *Sew* στα υπό μελέτη προϊόντα.

Τις πρώτες 30 ημέρες του πειράματος ο παράγοντας *Sew* μειώθηκε σε ποσοστό 12,2% ($P=.04$) για το προϊόν με καφεΐνη σε λιπόσωμα (1) και σε ποσοστό 11,4% ($P=.04$) για το *placebo* προϊόν (3).

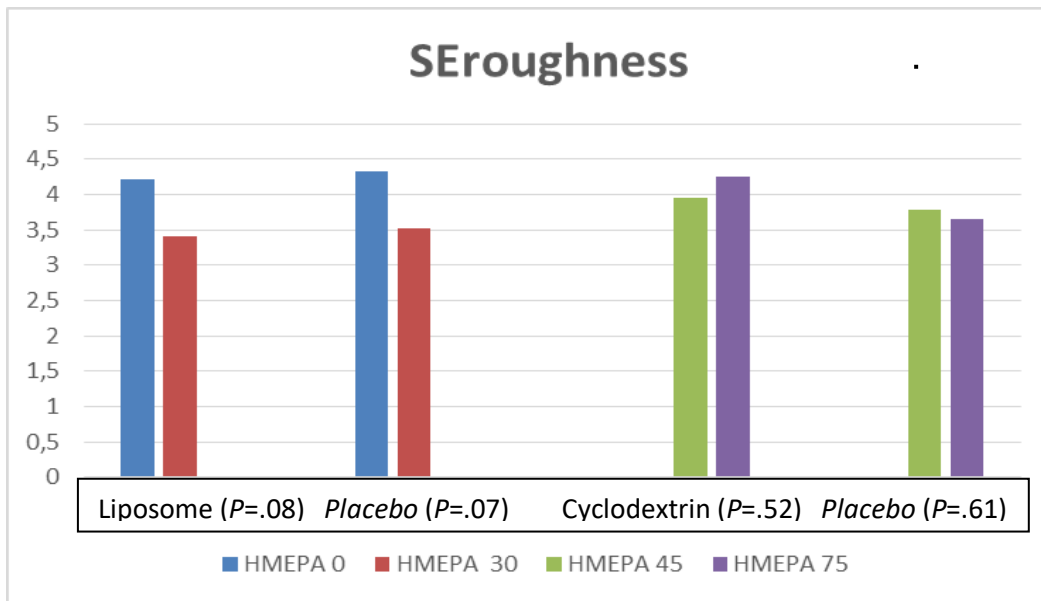
Τις επόμενες 30 ημέρες, ο παράγοντας *Sew* μειώθηκε κατά 7,6% ($P=.29$) για το προϊόν με κυκλοδεξτρίνη (2) και κατά 7% ($P=.19$) για το *placebo* προϊόν (3).

Σε κάθε περίπτωση, η μείωση του συγκεκριμένου παράγοντα είναι το ζητούμενο όταν αναφερόμαστε σε αντιγηραντικό προϊόν.

Συμπερασματικά, τόσο το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (1) [D0-D30, 12.2%] όσο και το *placebo* προϊόν (3) [D0-D30, 11.4%] οδήγησαν με στατιστική σημαντικότητα ($P=.04$) σε μείωση του παράγοντα *Sew*.

Τόσο η καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (2), [D45-D75, 7.6%] όσο και το *placebo* προϊόν (3) [D45-D75, 7.0%] οδήγησαν με στατιστική σημαντικότητα ($P<.5$) σε μείωση του παράγοντα *Sew*.

3.4.2. Παράγοντας Ser (Seroughness)



Διάγραμμα 3.7 Η μεταβολή των μέσων τιμών του παράγοντα Ser για τα υπό μελέτη προϊόντα.

Όπως φαίνεται στο **Διάγραμμα 3.7** αλλά και στον **Πίνακα 3.2**, παρατηρήθηκε μείωση του παράγοντα τραχύτητας σε κάθε μέτρηση της λιποσωμικής καφεΐνης (**1**) και του placebo (**3**), σε αντίθεση με την εφαρμογή του προϊόντος με κυκλοδεξτρίνη (**2**).

Στην πρώτη φάση του πειράματος παρατηρήθηκε μείωση του παράγοντα Ser κατά 23,3% ($P=0.08$) για το προϊόν με λιπόσωμα (**1**) και κατά 22,9% ($P=0.07$) για το placebo προϊόν (**3**).

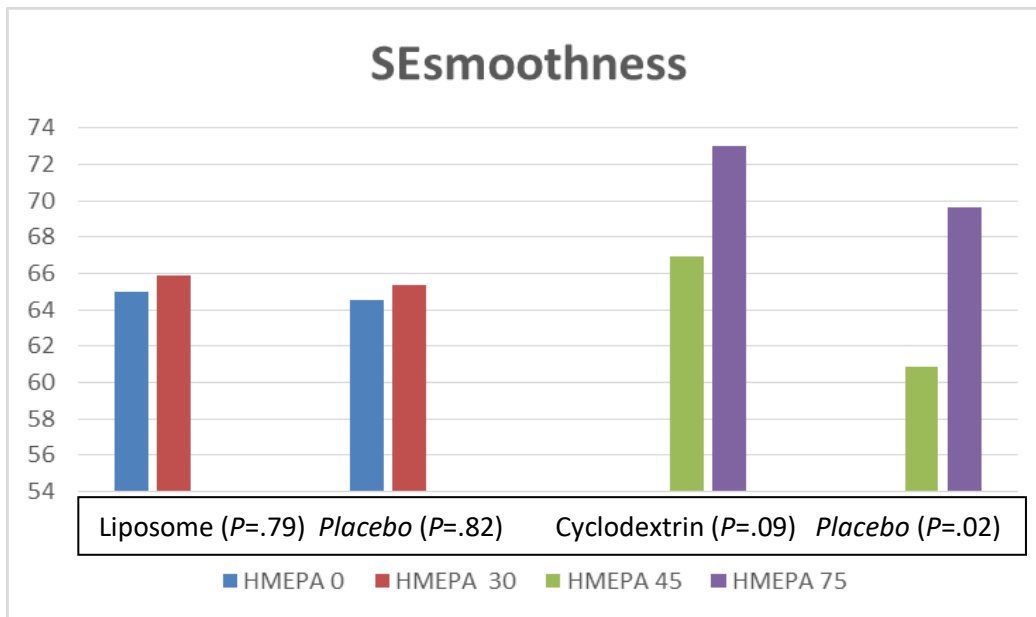
Κατά τη δεύτερη φάση του πειράματος, παρατηρήθηκε αύξηση του παράγοντα Ser κατά 7,3% ($P=0.52$) για το προϊόν με κυκλοδεξτρίνη (**2**), ενώ παρατηρήθηκε μείωση του παράγοντα κατά 3,6% ($P=0.61$) για το placebo προϊόν (**3**).

Συμπερασματικά, τόσο το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (**1**) [D0-D30, 23.3%] όσο και το placebo προϊόν (**3**) [D0-D30, 22.9%] οδήγησαν με στατιστική σημαντικότητα ($P<0.05$) σε μείωση του παράγοντα Ser.

Η καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (**2**), [D45-D75, 7.3%] οδήγησε σε αύξηση του παράγοντα Ser [D45-D75, 7.3%], ενώ και το placebo προϊόν (**3**) οδήγησε σε μείωση [D45-D75, 3.6%]. Και στις δυο περιπτώσεις της Φάσης 2, η στατιστική σημαντικότητα ήταν .52 και .61, αντίστοιχα.

Παρότι το ζητούμενο ήταν η μείωση αυτού του παράγοντα, κανένα από τα αποτελέσματα δεν βρίσκεται εντός του διαστήματος εμπιστοσύνης που έχουμε θέσει ώστε να θεωρηθεί στατιστικώς σημαντικό. Διαφαίνεται η τάση ότι η λιποσωμική καφεΐνη (**1**) είναι αποτελεσματικότερη ως προς τη μείωση της τραχύτητας του δέρματος.

3.4.3. Παράγοντας *Sesm* (*Sesmoothness*)



Διάγραμμα 3.8 Η μεταβολή των μέσων τιμών του παράγοντα *Sesm* για τα υπό μελέτη προϊόντα.

Σύμφωνα με το **Διάγραμμα 3.8** και τον **Πίνακα 3.2**, ο παράγοντας *Sesm* παρουσιάζει αύξηση σε κάθε φάση του πειράματος και για τα τρία προϊόντα.

Στην πρώτη φάση του πειράματος παρατηρείται αύξηση του παράγοντα *Sesm* κατά 1,4% ($P=.79$) για το προϊόν με λιπόσωμα (1) και αύξηση κατά 1,22% ($P=.82$) για το *placebo* προϊόν (3).

Στη δεύτερη φάση του πειράματος, ο παράγοντας *Sesm* παρουσιάζει αύξηση κατά 8,3% ($P=.09$) για το προϊόν με κυκλοδεξτρίνη (2) και αύξηση κατά 12,6% ($P=.02$) για το *placebo* προϊόν (3).

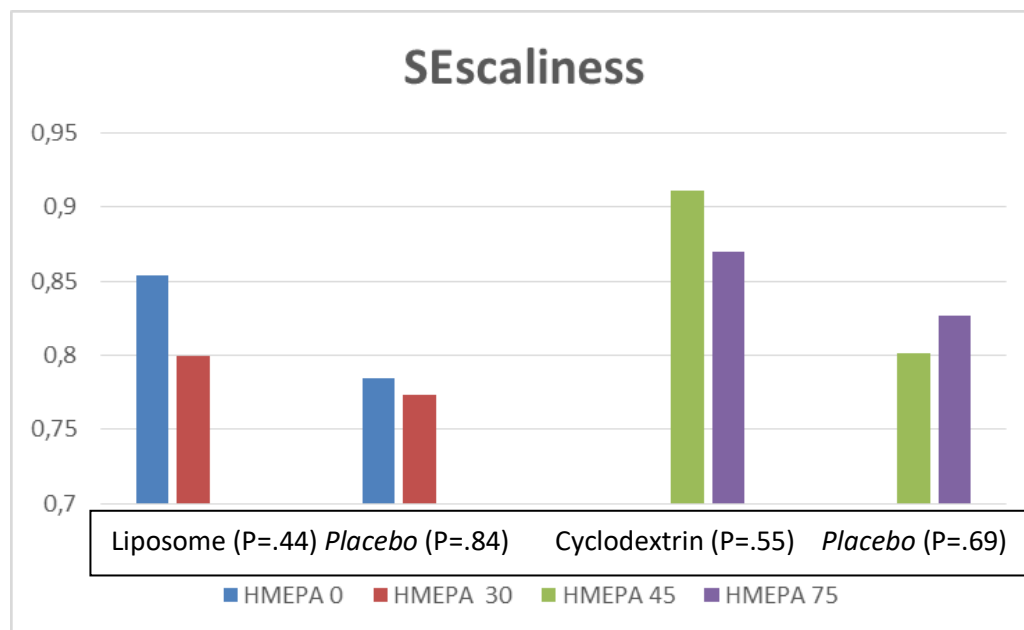
Για να θεωρηθεί αποτελεσματικό το προϊόν, είναι επιθυμητή η αύξηση αυτού του παράγοντα, γεγονός που ισχύει για όλα τα προϊόντα. Στατιστικώς σημαντικά είναι μόνο τα αποτελέσματα του *placebo* στη δεύτερη φάση του πειράματος.

Συμπερασματικά, τόσο το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (1)[D0-D30, 1.4%] όσο και το *placebo* προϊόν (3) [D0-D30, 1.22%], που οδήγησαν ($P.5$) σε μικρή αύξηση της απαλότητας δέρματος.

Η καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (2), οδήγησε σε αύξηση του παράγοντα *Sesm* [D45-D75, 8.3%], όπως και το *placebo* προϊόν (3) οδήγησε σε αύξηση [D45-D75, 12.6 %]. Και στις δυο περιπτώσεις της Φάσης 2, η στατιστική σημαντικότητα ήταν .09 και .02, αντίστοιχα.

3.4.4. Παράγοντας *Sesc* (*Sescaliness*)

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων για τον παράγοντα *Sesc*, όπως φαίνονται στο **Διάγραμμα 3.9** και στον **Πίνακα 3.2**, δείχνουν για κάθε προϊόν μείωση, με εξαίρεση *placebo* (3) στη Φάση 2 .



Διάγραμμα 3.9 Η μεταβολή των μέσων τιμών για τον παράγοντα *Sesc* για τα υπό μελέτη προϊόντα.

Στην πρώτη φάση του πειράματος σημειώθηκε μείωση του παράγοντα αποφολίδωσης κατά 6,8% ($P=.44$) για το προϊόν με λιπόσωμα (1) και μείωση κατά 1,55% ($P=.84$) για το *placebo* προϊόν (3).

Κατά τη δεύτερη φάση του πειράματος, ο παράγοντας μειώθηκε κατά 4,8% ($P=.55$) για το προϊόν σε κυκλοδεξτρίνη (2) και όμοια ανοδική πορεία κατά 3% ($P=.69$) είχε για το *placebo* προϊόν (3).

Λαμβάνοντας υπόψη το διάστημα εμπιστοσύνης που έχουμε ορίσει ($P<0.05$), κανένα από τα αποτελέσματα δεν είναι στατιστικώς σημαντικό, παρά την επιθυμητή μείωση του παράγοντα που παρατηρείται σε κάποια από τα προϊόντα.

Συμπερασματικά, τόσο το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (1)[D0-D30, 6.8%] όσο και το *placebo* προϊόν (3) [D0-D30, 1.55%] οδήγησαν σε μείωση της αποφολίδωσης με $P=.44$ και $P=.84$.

Κατά τη δεύτερη φάση του πειράματος, η καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (2) οδήγησε σε μείωση του παράγοντα *Sesc* [D45-D75, 4.8%] και το *placebo* προϊόν (3) οδήγησε σε αύξηση [D45-D75, 3.0%]. Και στις δυο περιπτώσεις της Φάσης 2, η στατιστική σημαντικότητα ήταν .55 και .69, αντίστοιχα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΥΤΟ-ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

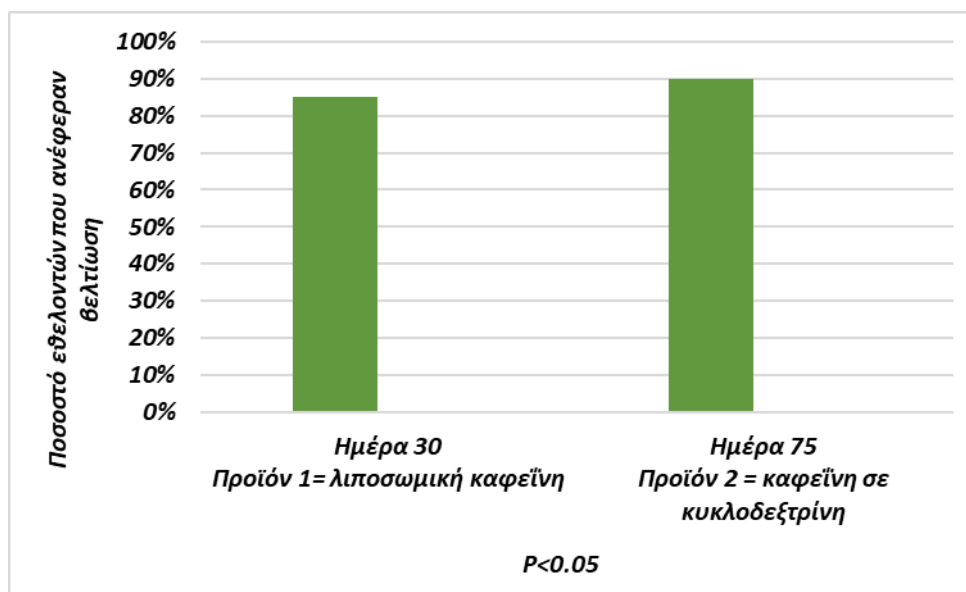
Κατά την Φάση 1 (D0-D30), το μισό πρόσωπο υποβλήθηκε σε θεραπεία με *placebo* (Προϊόν 3) και το άλλο μισό με λιποσωμική καφεΐνη (Προϊόν 1). Ακολούθησε ένα διάλειμμα 14 ημερών με το *placebo* (Προϊόν 3) να εφαρμόζεται σε όλο το πρόσωπο, ώστε οι μετρήσεις της επόμενης φάσης με την εφαρμογή των προϊόντων 2 και 3 να μην επηρεαστούν από την εφαρμογή του προϊόντος 1. Κατά τη Φάση 2, το μισό πρόσωπο υποβλήθηκε σε θεραπεία με *placebo* (Προϊόν 3) και το άλλο μισό με το προϊόν καφεΐνης σε κυκλοδεξτρίνη (Προϊόν 2) (Διάγραμμα 2.1). Τα προϊόντα εφαρμόζονταν δύο φορές την ημέρα. Τις ημέρες 30 και 75 ελήφθησαν οι απαντήσεις στα ερωτηματολόγια αυτο-αξιολόγησης (Παραρτήματα 1 και 2). Τα αποτελέσματα εξετάστηκαν με δοκιμασία κατά ζεύγη (student's t-test).

Πίνακας 4.1. % Αριθμός εθελοντών που ανέφεραν βελτίωση μετά την εφαρμογή των προϊόντων 1,2 και 3.

Προϊόντα	Στατιστική σημαντικότητα	% Αριθμός εθελοντών που ανέφεραν βελτίωση *
Προϊόν 1 Φάση 1 D30	$P < .05$	85
Προϊόν 2 Φάση 2 D75		90
Προϊόν 3 D30 Φάση 1	$1 > P > .5$	70
Προϊόν 3 D75 Φάση 2		70
Προϊόν 1 D30 Φάση 1	$1 > P > .5$	85
Προϊόν 3 D30 Φάση 1		70
Προϊόν 2 Φάση 2 D75	$P < .05$	90
Προϊόν 3 D75 Φάση 2		70

$$\frac{\text{*Αριθμός εθελοντών που ανέφεραν βελτίωση}}{\text{Συνολικός αριθμός εθελοντών}} \times 100$$

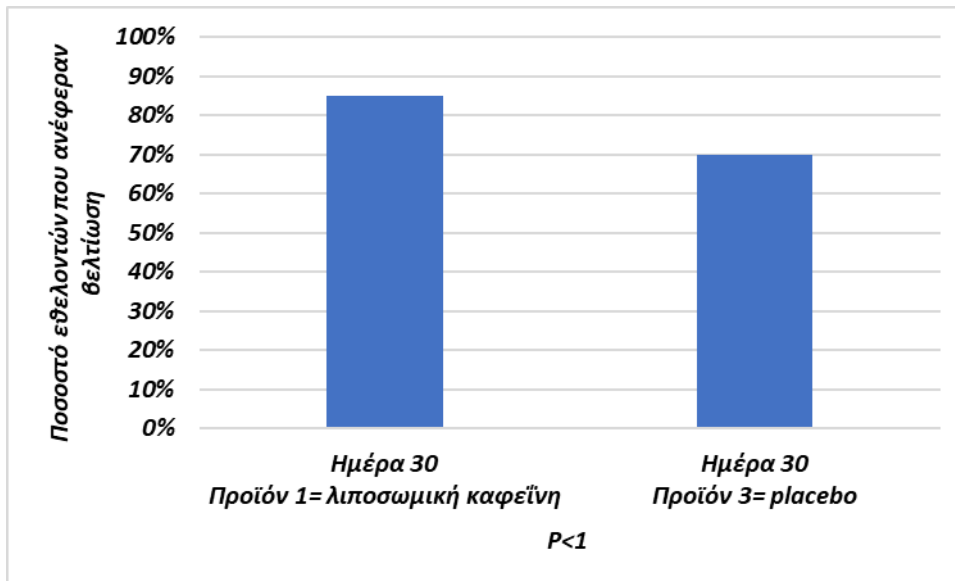
Για το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (Προϊόν 1), 85% των εθελοντών ανέφερε βελτίωση μετά από 30 ημέρες εφαρμογής (D30 Φάση 1), ενώ 90% των εθελοντών ανέφερε βελτίωση για το προϊόν καφεΐνης σε κυκλοδεξτρίνη (Προϊόν 2), (D75 Φάση 2), με στατιστική σημαντικότητα $P < .05$, όπως φαίνεται στο **Διάγραμμα 4.1**



Διάγραμμα 4.1. Το ποσοστό των εθελοντών που ανέφερε βελτίωση μετά τη χρήση του προϊόντος 1 και του προϊόντος 2.

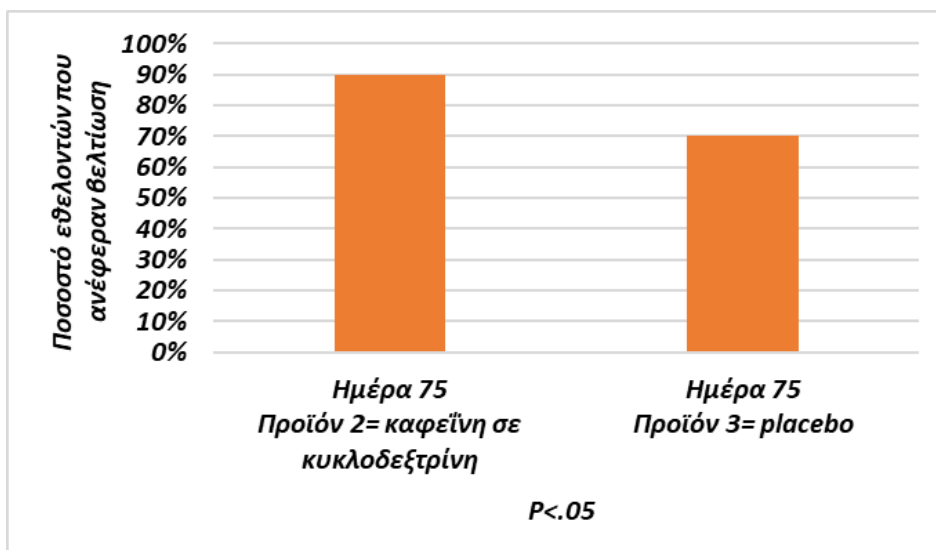
Κατά τη σύγκριση των εφαρμογών του *placebo* προϊόντος (3), 70% των εθελοντών ανέφερε βελτίωση μετά από 30 ημέρες εφαρμογής (D30 Φάση 1) και 70% των εθελοντών ανέφερε βελτίωση κατά τη Φάση 2 (D75 Φάση 2) με στατιστική σημαντικότητα $P < 1$.

Για το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (Προϊόν 1) 85% των εθελοντών ανέφερε βελτίωση μετά από 30 ημέρες εφαρμογής (D30 Φάση 1), ενώ 70% των εθελοντών ανέφερε βελτίωση για το *placebo* προϊόν (Προϊόν 3) (D75 Φάση 2), με στατιστική σημαντικότητα $P < 1$, όπως φαίνεται στο Διάγραμμα 4.2.



Διάγραμμα 4.2. Το ποσοστό των εθελοντών που ανέφεραν βελτίωση μετά τη χρήση του προϊόντος 1 και του προϊόντος 3.

Για το προϊόν με καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (Προϊόν 2) 90% των εθελοντών ανέφερε βελτίωση μετά από 30 ημέρες εφαρμογής (D75 Φάση 2), ενώ 70% των εθελοντών ανέφερε βελτίωση για το placebo προϊόν (Προϊόν 3) (D75 Φάση 2), $P < .05$, όπως φαίνεται στο Διάγραμμα 4.3



Διάγραμμα 4.3. Το ποσοστό των εθελοντών που ανέφεραν βελτίωση μετά τη χρήση του προϊόντος 2 και του προϊόντος 3.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1 ΒΙΟΦΥΣΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

5.1.1 Ενυδάτωση

Αν και οι μετρήσεις δεν είναι όλες στατιστικά σημαντικές, πλησιάζουν όμως τη στατιστική σημαντικότητα σε κάποιες περιπτώσεις και διαφαίνεται μια τάση. Η καφεΐνη στη λιποσωμική μορφή (1) επηρεάζει θετικά την ενυδάτωση της κερατίνης (+9 %, D0-D30, $P=.078$). Στη Φάση 2 του πειράματος, η καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (2) δρα αρνητικά στην ενυδάτωση και με στατιστική σημαντικότητα (- 16,5%, D45-D75, $P=.014$).

Το *placebo* (3) προκαλεί μείωση στην ενυδάτωση και στις δυο φάσεις του πειράματος ($P<.05$).

5.1.2 Διαδερμική απώλεια ύδατος *TEWL*

Αν και οι μετρήσεις δεν είναι όλες στατιστικά σημαντικές, πλησιάζουν όμως τη στατιστική σημαντικότητα και διαφαίνεται μια τάση, η οποία κρίνεται σκόπιμο να αξιολογηθεί. Η καφεΐνη στη λιποσωμική μορφή (1) μειώνει την τιμή *TEWL* με στατιστική σημαντικότητα (-21%, D0-D30, $P=.026$). Στη Φάση 2 του πειράματος, η καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (2) μειώνει επίσης την τιμή *TEWL* (-18,4%, D45-D75, $P=0.105$).

Το *placebo* (3) προκαλεί μείωση και στις δυο φάσεις του πειράματος ($P<.05$, και $P<.5$)

5.1.3 Ενυδάτωση -*TEWL*

Τα αποτελέσματα των τιμών ενυδάτωσης της κερατίνης και *TEWL* βρίσκονται σε συμφωνία για την καφεΐνη στη λιποσωμική μορφή (1) και για το *placebo* προϊόν (3). Φαίνεται ότι το *placebo* προϊόν δεν ευνοεί την ενυδάτωση, ενώ η λιποσωμική μορφή συνεισφέρει θετικά.

- Στις βιοφυσικές μετρήσεις ενυδάτωσης-*TEWL* φαίνεται να υπερτερεί το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (1).
- Τα αποτελέσματα που παρατηρούνται με την κυκλοδεξτρίνη (2) δείχνουν ότι η καφεΐνη, ως δραστικό συστατικό δεν ευνοεί την ενυδάτωση.

- Οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ λιποσωμικής μορφής (1), καφεΐνης σε κυκλοδεξτρίνη (2) και *placebo* (3) αποδίδονται στο σύστημα του λιποσώματος.
- Η κυκλοδεξτρίνη ως σύστημα μεταφοράς, δεν φαίνεται να συνεισφέρει θετικά στην ενυδάτωση.

5.1.4 Ελαστικότητα

Παράγοντας R5-ελαστικό πηλίκιο

Ο παράγοντας ελαστικότητας R5 αυξήθηκε για το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (1) (+21,3 % D0-D30, $P<.5$) και μειώθηκε στη Φάση 2 για την καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (2) (-36,2 % , D45-D74, $P<0.05$) και για το *placebo* προϊόν (3) (-38,6%, $P<.5$) και στις Φάσεις 1 και 2 του πειράματος.

Παράγοντας R6-ιξωδοελαστικό πηλίκιο

Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα εξάγονται κατά τη Φάση 1 για τα προϊόντα τόσο με την λιποσωμική καφεΐνη (1) (-53,1%, D0-D30, $P=.02$) όσο και για το *placebo* προϊόν (3) (-80,8% , D0-D30, $P=.004$) καθώς ισχύει ότι $P<.05$, ενώ κατά τη Φάση 2 του πειράματος, το προϊόν 2 με καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη παρουσιάζει τη μικρότερη αποτελεσματικότητα (- 9,4%, D45-D75, $P<.5$). Για το προϊόν 3 ισχύει (-49,9% , D45-D75, $P=.004$).

Παράγοντας R7-ελαστικό πηλίκιο

Η λιποσωμική καφεΐνη (1) οδηγεί σε στατιστικά σημαντική αύξηση της ελαστικότητας (+23.4%, D0-D30, $P<.05$), ενώ η καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (2) είναι αναποτελεσματική και οδηγεί σε μείωση της ελαστικότητας (32,9%, $P<.05$). Στη Φάση 1 το *placebo* προϊόν 3 παρουσίασε αύξηση της ελαστικότητας (+6,7%, D0-D30, $P=.41$), ενώ στη Φάση 2 το *placebo* προϊόν (3) οδηγεί σε μείωση της ελαστικότητας (-4,9%, D45-D75, $P=.005$).

- Στις μετρήσεις ελαστικότητας (R5, R6, R7), το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (1) οδηγεί στο διάστημα της πρώτης φάσης σε στατιστικά σημαντική αύξηση της ελαστικότητας με αύξηση των ελαστικών πηλίκων (R5 και R7, $P<.05$) και μείωση του ιξωδοελαστικού πηλίκου (R6, $P<.05$).
- Αντίθετα, το προϊόν με καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (2) οδηγεί σε μείωση της ελαστικότητας - μείωση των ελαστικών πηλίκων (R5 και R7, $P<.05$), ενώ θετική είναι η επίδραση του προϊόντος 2 στη μείωση της ιξωδοελαστικότητας.

- Στις βιοφυσικές μετρήσεις ελαστικότητας φαίνεται να υπερτερεί το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (1).
- Σχετικά με το *placebo* προϊόν (3), παρουσιάζει και στη Φάση 1 και στη Φάση 2 παρόμοια δράση με αυτή που κάθε φορά παρουσιάζει το αντίστοιχο δραστικό προϊόν (Φάση 1, προϊόν 1-λιποσωμική καφεΐνη και Φάση 2, προϊόν 2 -καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη).

5.1.5 Μικροτοπογραφία του δέρματος

Sew-Λεπτές γραμμές δέρματος

Συμπερασματικά, τόσο το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (1) [-12.2%, D0-D30] όσο και το *placebo* προϊόν (3) [-11.4%, D0-D30] οδήγησαν με στατιστική σημαντικότητα ($P=.04$) σε μείωση του παράγοντα *Sew*.

Στη Φάση 2 του πειράματος, τόσο η καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (2) [-7.6%, D45-D75] όσο και το *placebo* προϊόν (3) [-7.0%, D45-D75] οδήγησαν σε μείωση του παράγοντα *Sew* με $P<.5$.

- Στις βιοφυσικές μετρήσεις λεπτών γραμμών (*Sew*) φαίνεται να υπερτερεί το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (1).
- Σχετικά με το *placebo* προϊόν (3), παρουσιάζεται και στη Φάση 1 και στη Φάση 2 παρόμοια δράση (αύξηση ή μείωση) με αυτή που κάθε φορά παρουσιάζει το αντίστοιχο δραστικό προϊόν [Φάση 1, προϊόν 1 (λιποσωμική καφεΐνη) και Φάση 2, προϊόν 2 (καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη)].

Ser-Τραχύτητα

Συμπερασματικά, τόσο το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (1) [- 23.3%, D0-D30] όσο και το *placebo* προϊόν (3) [-22.9%, D0-D30] οδήγησαν με στατιστική σημαντικότητα ($P\sim.05$) σε μείωση του παράγοντα τραχύτητας.

Στη Φάση 2, η καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (2), οδήγησε σε αύξηση του παράγοντα τραχύτητας *Ser* [+7.3%, D45-D75], ενώ και το *placebo* προϊόν (3) οδήγησε σε μείωση [-3.6%, D45-D75]. Και στις δυο περιπτώσεις της Φάσης 2, η στατιστική σημαντικότητα είναι .52 και .61, αντίστοιχα.

- Στις βιοφυσικές μετρήσεις τραχύτητας φαίνεται να υπερτερεί το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (1).
- Σχετικά με το *placebo* προϊόν (3) δεν παρουσιάζεται μεταξύ των Φάσεων 1 και 2, παρόμοια δράση (αύξηση ή μείωση) με αυτή που κάθε φορά παρουσιάζει το

αντίστοιχο δραστικό προϊόν [Φάση 1, προϊόν **1** (λιποσωμική καφεΐνη) και Φάση 2, προϊόν **2** (καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη)]. Στη Φάση 2 παρατηρούνται αντίθετα αποτελέσματα, με το σύστημα της κυκλοδεξτρίνης να οδηγεί σε αύξηση της τραχύτητας και το *placebo* σε μείωση, όπως και στην περίπτωση της Φάσης 1.

Sesm-Απαλότητα

Συμπερασματικά, τόσο το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (**1**) [+1.4%, D0-D30] όσο και το *placebo* προϊόν (**3**) (+1.22%, D0-D30] οδήγησαν (*P*.5) σε μικρή αύξηση της απαλότητας δέρματος.

Στη Φάση 2, η καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (**2**) οδήγησε σε αύξηση του παράγοντα *Sesm* [+8.3%, D45-D75] και το *placebo* προϊόν (**3**) οδήγησε επίσης σε αύξηση [+12.6%, D45-D75]. Και στις δυο περιπτώσεις της Φάσης 2 με στατιστική σημαντικότητα .09 και .02, αντίστοιχα.

- Σχετικά με την απαλότητα του δέρματος η λιποσωμική καφεΐνη (**1**) συμπεριφέρεται καλύτερα από το *placebo*, ενώ η καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη μάλλον χειρότερα από το *placebo* στη Φάση 2.

Sesc- Αποφολίδωση

Συμπερασματικά, τόσο το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (**1**) [- 6.8 %, D0-D30], όσο και το *placebo* προϊόν (**3**) [-1.55 %, D0-D30] οδήγησαν σε μείωση της αποφολίδωσης με *P*=.44,=.84, αντίστοιχα.

Κατά τη Φάση 2 του πειράματος, η καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (**2**), προκάλεσε μείωση της αποφολίδωσης [-4.8 %, D45-D75] και το *placebo* προϊόν (**3**) οδήγησε σε αύξηση [+3.0, D45-D75]. Και στις δυο περιπτώσεις της Φάσης 2, η στατιστική σημαντικότητα ήταν .55 και .69, αντίστοιχα. Η στατιστική σημαντικότητα είναι περίπου ίδια για τα αποτελέσματα της Φάσης 2 στον παράγοντα αποφολίδωσης.

- Τόσο το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (**1**) - Φάση 1, όσο και το προϊόν με κυκλοδεξτρίνη (**2**) - Φάση 2, φαίνεται να έχουν καλύτερη δράση σε σύγκριση με το *placebo* (**3**), που χρησιμοποιήθηκε και στις δυο Φάσεις και με αντίστοιχη σημαντικότητα (*P*.44, *P*.84)
- Στις βιοφυσικές μετρήσεις αποφολίδωσης φαίνεται να υπερτερεί το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη (**1**).

5.2 ΑΥΤΟ-ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Το προϊόν με καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (2) φαίνεται να υπερτερεί του *placebo* προϊόντος (3) με στατιστική σημαντικότητα $P < .05$ (D75, Φάση 2) και το προϊόν με καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη (2) (D75, Φάση 2) φαίνεται να υπερτερεί του προϊόντος με λιποσωμική καφεΐνη (1) με στατιστική σημαντικότητα $P < .05$ (D30, Φάση 1).

5.3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η *in vivo* δράση της καφεΐνης ως αντιγηραντικός παράγοντας δεν έχει μελετηθεί εκτεταμένα. Επίσης, στη μέχρι τώρα βιβλιογραφία δεν έχει αναφερθεί η σύγκριση της επίδρασης της καφεΐνης ενθυλακωμένης σε δυο διαφορετικά συστήματα μεταφοράς, όπως τα λιποσώματα και οι κυκλοδεξτρίνες.

Στην παρούσα εργασία, διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα αντιγηραντικών καλλυντικών προϊόντων, τα οποία περιείχαν το σύμπλοκο καφεΐνη-κυκλοδεξτρίνη ή το σύμπλοκο καφεΐνη-λιπόσωμα σε σύγκριση με το *placebo* προϊόν. Οι συνθέσεις που αναπτύχθηκαν έχουν ελεγχθεί φυσικοχημικά και μικροβιολογικά σύμφωνα με τις μεθόδους της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Η αποτελεσματικότητα των συνθέσεων σε εθελοντές πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά.

Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη μελέτη, ελεγχόμενη με *placebo*, της επίδρασης των παραγώγων της καφεΐνης στο δέρμα, με βιοφυσικές μετρήσεις στην ενυδάτωση της κερατίνης, στη διαδερμική απώλεια ύδατος, στην ελαστικότητα του δέρματος και στη μικροτοπογραφία του δέρματος σε εθελοντές καθώς και μελέτη αυτο-αξιολόγησης - ερωτηματολόγιο.

Κατά τις πρώτες 30 ημέρες, διάστημα το οποίο χαρακτηρίζεται ως Φάση 1 (D0-D30), το μισό πρόσωπο υποβλήθηκε σε θεραπεία με *placebo* προϊόν και το άλλο μισό με προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη. Ακολούθησε ένα διάστημα 14 ημερών με το *placebo* να εφαρμόζεται σε όλο το πρόσωπο (Φάση 0), ώστε οι μετρήσεις της επόμενης φάσης (Φάση 2) με την εφαρμογή των προϊόντων καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη και *placebo* να μην επηρεασθούν από την εφαρμογή των προϊόντων της Φάσης 1. Για τις επόμενες 30 ημέρες (D45-D75, Φάση 2), το μισό πρόσωπο υποβλήθηκε σε θεραπεία με *placebo* και το άλλο μισό με το προϊόν καφεΐνης σε κυκλοδεξτρίνη. Αρκετά αποτελέσματα είχαν

στατιστική σημαντικότητα $P < .05$ και κάποια αποτελέσματα είχαν δείκτη αξιοπιστίας $P = .95$ έως $P = .90$.

Τα αποτελέσματα έδειξαν καλύτερη αποτελεσματικότητα του προϊόντος που περιείχε τη λιποσωμική καφεΐνη συγκριτικά με το *placebo* προϊόν. Το σύστημα του λιποσώματος φαίνεται να ευνοεί την αύξηση της ενυδάτωσης και τη μείωση της διαδερμικής απώλειας ύδατος (*TEWL*). Η λιποσωμική καφεΐνη φαίνεται να επηρεάζει θετικά την αύξηση των ελαστικών πηλίκων και τη μείωση του ιξωδοελαστικού πηλίκου.

Αξιοσημείωτο είναι ότι στα πειράματα ελαστικότητας, η καφεΐνη σε κυκλοδεξτρίνη δεν δίνει ιδιαίτερα καλά αποτελέσματα, ενώ και το *placebo* προϊόν ακολουθεί τη συμπεριφορά της καφεΐνης σε κυκλοδεξτρίνη στο άλλο μισό του προσώπου που εφαρμόστηκε, δηλαδή μείωση των ελαστικών πηλίκων. Επισημαίνεται ότι σε όλα τα πειράματα χρησιμοποιήθηκε το ίδιο *placebo*, το οποίο κατά τη Φάση 1 παρουσίαζε αύξηση των ελαστικών πηλίκων όπως και η λιποσωμική καφεΐνη.

Στη μελέτη της μικροτοπογραφίας του δέρματος - λεπτές γραμμές - παράγοντας *Sen*, η λιποσωμική καφεΐνη φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα από την αντίστοιχη σύγκριση καφεΐνης σε κυκλοδεξτρίνη και *placebo*.

Σε αντίφαση με τις βιοφυσικές μετρήσεις φαίνονται να είναι τα αποτελέσματα της αυτο-αξιολόγησης, κατά την οποία το προϊόν καφεΐνης σε κυκλοδεξτρίνη έχει καλύτερα αποτελέσματα και στατιστικά σημαντικά σε σύγκριση με το προϊόν με λιποσωμική καφεΐνη.

Αξίζει, επίσης, να σημειωθεί ότι κανένας εθελοντής δεν ανέφερε ανεπιθύμητες ενέργειες όπως: ερύθημα, κνησμό, οίδημα, αίσθημα καύσου, αίσθημα τσιμπήματος και αίσθηση ξηρότητας μετά τη χρήση των τριών προϊόντων.

Επισημαίνεται, ότι η μελέτη τυχαία σχεδιάστηκε να ξεκινά με τη σύγκριση λιποσωμικής καφεΐνης-*placebo* (Φάση 1), να ακολουθεί η Φάση 0 και μετά να εφαρμόζεται η Φάση 2 όπου πραγματοποιείται η σύγκριση καφεΐνης σε κυκλοδεξτρίνη-*placebo*. Θα ήταν ενδιαφέρον να εκπονηθεί και αντίστροφα η μελέτη και να

συγκριθούν τα αποτελέσματα. Περαιτέρω στατιστική επεξεργασία, ενδεχομένως θα οδηγήσει σε σαφέστερα συμπεράσματα.

Ενδιαφέρον θα έχει και συγκριτική μελέτη των δυο προϊόντων ως προς: α) την αποδέσμευση της καφεΐνης από τα δυο σύμπλοκα εγκλείσεως και β) τη δερματική διαπερατότητα που επιδεικνύουν ως προς την καφεΐνη τα δυο διαφορετικά συστήματα μεταφοράς.

Επειδή τα παραπάνω συστήματα μεταφοράς βρίσκουν ευρεία εφαρμογή στις Βιοϊατρικές Επιστήμες και για θεραπευτικούς σκοπούς θα ήταν σκόπιμο να αυξηθεί η εναρμόνιση και η επικύρωση των ρυθμιστικών κατευθυντήριων γραμμών για διάφορες τροποποιημένες CDs και συστήματα χορήγησης με βάση τις CDs για τη χορήγηση στο δέρμα. Η διεπιστημονική συνεργασία μεταξύ ρυθμιστικών αρχών, ακαδημαϊκών ιδρυμάτων και της φαρμακευτικής και καλλυντικής βιομηχανίας είναι ζωτικής σημασίας για την ενίσχυση των προκλινικών (*in vivo* και *in vitro* μελέτες) και κλινικών αποτελεσμάτων για την αξιολόγηση και την ανάπτυξη βελτιστοποιημένων, ασφαλέστερων και καλά ανεκτών τοπικών προϊόντων κατάλληλων για κάθε σκοπό, είτε πρόκειται για καλλυντικά είτε για δερμοφαρμακευτικά προϊόντα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Παράρτημα 1: ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΠΡΟΣ ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ-ΛΗΨΗ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ

Απαιτούνται

1.Η συναίνεσή σας για τη συμμετοχή σας στην παρούσα έρευνα είναι απαραίτητη επί της διαδικασίας.

Συνοινώ να απαντήσω σε όλες τις ερωτήσεις. Συνοινώ να απαντήσω σε όσες ερωτήσεις θέλω.

2.Παρακαλώ εισαγάγετε τον κωδικό εθελοντή:

3.Παρακαλώ εισαγάγετε την ημερομηνία συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου:

4.Φύλο

Άνδρας

Γυναίκα

5.Ηλικία

6.Εργάζεστε;

ΝΑΙ

ΟΧΙ

7.Αν στην προηγούμενη ερώτηση απαντήσατε ΝΑΙ, επιλέξτε ένα από τα παρακάτω:

ΠΟΛΥ

ΑΡΚΕΤΑ

ΛΙΓΟ

8.Καταναλώνετε αλκοόλ;

ΝΑΙ

ΟΧΙ

9.Αν στην προηγούμενη ερώτηση απαντήσατε ΝΑΙ, επιλέξτε ένα από τα παρακάτω:

ΠΟΛΥ

ΑΡΚΕΤΑ

ΛΙΓΟ

10.Καπνίζετε;

ΝΑΙ

ΟΧΙ

11.Αν στην προηγούμενη ερώτηση απαντήσατε ΝΑΙ, επιλέξτε ένα από τα παρακάτω:

ΠΟΛΥ

ΑΡΚΕΤΑ

ΛΙΓΟ

12.Γυμνάζεστε;

ΝΑΙ

ΟΧΙ

13.Αν στην προηγούμενη ερώτηση απαντήσατε ΝΑΙ, επιλέξτε ένα από τα παρακάτω:

ΠΟΛΥ

ΑΡΚΕΤΑ

ΛΙΓΟ

14.Χρησιμοποιείτε τοπικά στο δέρμα φαρμακευτικά σκευάσματα;

ΝΑΙ

ΟΧΙ

15.Αν στην προηγούμενη ερώτηση απαντήσατε ΝΑΙ, η χρήση τους αφορά στο πρόσωπο;

ΝΑΙ

ΟΧΙ

16.Αν χρησιμοποιείτε τοπικά στο δέρμα φαρμακευτικά σκευάσματα, παρακαλώ σημειώστε ποια είναι αυτά:

17.Χρησιμοποιείτε φαρμακευτικά σκευάσματα;

ΝΑΙ

ΟΧΙ

18.Αν στην προηγούμενη ερώτηση απαντήσατε ΝΑΙ, παρακαλώ σημειώστε ποια είναι αυτά:

19.Χρησιμοποιείτε καλλυντικά προϊόντα;

ΝΑΙ

ΟΧΙ

20.Αν στην προηγούμενη ερώτηση απαντήσατε ΝΑΙ, παρακαλώ σημειώστε ποια είναι αυτά:

21.Υποφέρετε από ορμονικές διαταραχές;

ΝΑΙ

OXI

22. Αν στην προηγούμενη ερώτηση απαντήσατε **ΝΑΙ**, παρακαλώ σημειώστε ποιες είναι αυτές:

23. Υποφέρετε από αλλεργίες;

ΝΑΙ

OXI

24. Αν στην προηγούμενη ερώτηση απαντήσατε **ΝΑΙ**, παρακαλώ σημειώστε ποιες είναι αυτές:

25. Υποφέρετε από φωτοευαισθησία;

ΝΑΙ

OXI

26. Έχετε υποβληθεί σε αισθητικές επεμβάσεις ή περιποιήσεις;

ΝΑΙ

OXI

27. Αν στην προηγούμενη ερώτηση απαντήσατε **ΝΑΙ**, παρακαλώ σημειώστε ποιες είναι αυτές και πότε:

28. Υπάρχει περίπτωση να είστε έγκυος;

ΝΑΙ

OXI

ΔΕΝ ΞΕΡΩ

29. Έχετε παρουσιάσει κάποιο είδος καρκίνου του δέρματος;

ΝΑΙ

OXI

30. Αν στην προηγούμενη ερώτηση απαντήσατε **ΝΑΙ**, παρακαλώ σημειώστε ποιο είναι αυτό:

31. Έχετε ιστορικό κρίσεων επιληψίας;

ΝΑΙ

OXI

32. Έχετε παρουσιάσει δυσπλαστικούς σπίλους; (ελιές που σας ανησύχησε το χρώμα, η μορφή ή κάποια αλλαγή;)

ΝΑΙ

OXI

33. Αν στην προηγούμενη ερώτηση απαντήσατε **ΝΑΙ**, παρακαλώ σημειώστε αν επισκεφθήκατε δερματολόγο και πότε:

34. Έχετε μεταλλικά προθέματα;

ΝΑΙ

ΟΧΙ

35. Έχετε παρουσιάσει δερματολογικά προβλήματα;

ΝΑΙ

ΟΧΙ

36. Αν στην προηγούμενη ερώτηση απαντήσατε ΝΑΙ, παρακαλώ σημειώστε ποια είναι αυτά και πότε τα παρουσιάσατε:

1) Υπογραφή Εθελοντή:

2) Υπεύθυνη Ερευνήτρια: Βαρβαρέσου Αθανασία, Φαρμακοποιός, Διδάκτωρ Φαρμακευτικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Καθηγήτρια Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

Υπογραφή:

3) Ερευνήτρια: Παύλου Παναγούλα, Φαρμακοποιός, Διδάκτωρ Φαρμακευτικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, MSc, Ακαδημαϊκή Υπότροφος Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

Υπογραφή:

4) Ερευνήτρια: Πιτσάβα Σταματίνα, Βιολόγος

Υπογραφή:

ΕΥΧΑΡΙΣΤΟΥΜΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΑΣ

Παράρτημα 2: ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΠΡΟΣ ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ / ΑΥΤΟ-ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

1. Η συναίνεσή σας για τη συμμετοχή σας στην παρούσα έρευνα είναι απαραίτητη επί της διαδικασίας. Συμφωνώ με τις παραπάνω δηλώσεις και είμαι στην ευχάριστη θέση να λάβω μέρος σε αυτή τη μελέτη.

ΝΑΙ, συναινώ να συμμετέχω στην Μελέτη

ΟΧΙ, δεν συναινώ να συμμετέχω στην Μελέτη

2. Παρακαλώ εισαγάγετε τον κωδικό εθελοντή:

3. Παρακαλώ εισαγάγετε την ημερομηνία συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου:

4. Φύλο

Γυναίκα

Ανδρας

5. Ηλικία σε έτη

6. Πώς κρίνετε την εμφάνιση της περιοχής που εντοπίζονται τα σημάδια γήρανσης πριν ξεκινήσετε την εφαρμογή του καλλυντικού προϊόντος; (αριστερή πλευρά)

Πολύ κακή = 0

Κακή = 1

Μέτρια = 2

Καλή = 3

Πολύ καλή = 4

7. Πώς κρίνετε την εμφάνιση της περιοχής που εντοπίζονται τα σημάδια γήρανσης πριν ξεκινήσετε την εφαρμογή του καλλυντικού προϊόντος; (δεξιά πλευρά)

Πολύ κακή = 0

Κακή = 1

Μέτρια = 2

Καλή = 3

Πολύ καλή = 4

8. Πώς κρίνετε την εμφάνιση της περιοχής που εντοπίζονται τα σημάδια γήρανσης μετά από 30 ημέρες εφαρμογής του καλλυντικού προϊόντος; (αριστερή πλευρά)

Πολύ κακή = 0

Κακή = 1

Μέτρια = 2

Καλή = 3

Πολύ καλή= 4

9.Πώς κρίνετε την εμφάνιση της περιοχής που εντοπίζονται τα σημάδια γήρανσης μετά από 30 ημέρες εφαρμογής του καλλυντικού προϊόντος; (δεξιά πλευρά)

Πολύ κακή= 0

Κακή= 1

Μέτρια= 2

Καλή= 3

Πολύ καλή= 4

10.Βαθμολογήστε την απαλότητα της δερματικής περιοχής πριν ξεκινήσετε την εφαρμογή του καλλυντικού προϊόντος (αριστερή πλευρά).

Πολύ κακή= 0

Κακή= 1

Μέτρια= 2

Καλή= 3

Πολύ καλή= 4

11.Βαθμολογήστε την απαλότητα της δερματικής περιοχής πριν ξεκινήσετε την εφαρμογή του καλλυντικού προϊόντος (δεξιά πλευρά)

Πολύ κακή= 0

Κακή= 1

Μέτρια= 2

Καλή= 3

Πολύ καλή= 4

12.Βαθμολογήστε την απαλότητα της δερματικής περιοχής 30 ημέρες μετά την εφαρμογή του καλλυντικού προϊόντος (αριστερή πλευρά).

Πολύ κακή= 0

Κακή= 1

Μέτρια= 2

Καλή= 3

Πολύ καλή= 4

13.Βαθμολογήστε την απαλότητα της δερματικής περιοχής 30 ημέρες μετά την εφαρμογή του καλλυντικού προϊόντος (δεξιά πλευρά).

Πολύ κακή= 0

Κακή= 1

Μέτρια= 2

Καλή= 3

Πολύ καλή= 4

14. Παρατηρήσατε ερύθημα κατά την εφαρμογή του προϊόντος;

ΝΑΙ

ΟΧΙ

15. Αν στην προηγούμενη ερώτηση απαντήσατε ΝΑΙ, συμπληρώστε πόση ώρα μετά την εφαρμογή παρουσιάστηκε και ποια ημέρα:

16. Παρατηρήσατε κνησμό κατά την εφαρμογή του προϊόντος;

ΝΑΙ

ΟΧΙ

17. Αν στην προηγούμενη ερώτηση απαντήσατε ΝΑΙ, συμπληρώστε πόση ώρα μετά την εφαρμογή παρουσιάστηκε και ποια ημέρα:

18. Παρατηρήσατε οίδημα κατά την εφαρμογή του προϊόντος;

ΝΑΙ

ΟΧΙ

19. Αν στην προηγούμενη ερώτηση απαντήσατε ΝΑΙ, συμπληρώστε πόση ώρα μετά την εφαρμογή παρουσιάστηκε και ποια ημέρα:

20. Παρατηρήσατε αίσθημα καύσου κατά την εφαρμογή του προϊόντος;

ΝΑΙ

ΟΧΙ

21. Αν στην προηγούμενη ερώτηση απαντήσατε ΝΑΙ, συμπληρώστε πόση ώρα μετά την εφαρμογή παρουσιάστηκε και ποια ημέρα:

22. Παρατηρήσατε αίσθημα τσιμπήματος κατά την εφαρμογή του προϊόντος;

ΝΑΙ

ΟΧΙ

23. Αν στην προηγούμενη ερώτηση απαντήσατε ΝΑΙ, συμπληρώστε πόση ώρα μετά την εφαρμογή παρουσιάστηκε και ποια ημέρα:

24. Παρατηρήσατε αίσθηση ξηρότητας κατά την εφαρμογή του προϊόντος;

ΝΑΙ

ΟΧΙ

25. Αν στην προηγούμενη ερώτηση απαντήσατε ΝΑΙ, συμπληρώστε πόση ώρα μετά την εφαρμογή παρουσιάστηκε και ποια ημέρα:

26. Ποιά γνώμη έχετε για την υφή του καλλυντικού προϊόντος που χρησιμοποιήσατε; (αριστερή πλευρά)

Κακή= 1

Μέτρια= 2

Πολύ καλή= 3

Άριστη= 4

27.Ποιά γνώμη έχετε για την υφή του καλλυντικού προϊόντος που χρησιμοποιήσατε; (δεξιά πλευρά)

Κακή= 1

Μέτρια= 2

Πολύ καλή= 3

Άριστη= 4

BIBΛIOΓPAΦIA

Alkilani, A. Z., Abo-Zour, H., Basheer, H. A., Abu-Zour, H., & Donnelly, R. F. (2023). Development and evaluation of an innovative approach using niosomes based polymeric microneedles to deliver dual antioxidant drugs. *Polymers*, 15(8), 1962. <https://doi.org/10.3390/polym15081962>

Azanza JR, Sádada B, Reis J. Liposomal formulations of amphotericin B: differences according to the scientific evidence. *Rev Esp Quimioter*. 2015 Dec;28(6):275-81. PMID: 26621170. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26621170/>

Background review for cyclodextrins used as excipients. (2014). European Medicines Agency.

Bozzuto, G., & Molinari, A. (2015). Liposomes as nanomedical devices. *International Journal of Nanomedicine*, 975. <https://doi.org/10.2147/ijn.s68861>

Bulbake, U., Doppalapudi, S., Kommineni, N., & Khan, W. (2017). Liposomal formulations in clinical use: An updated review. *Pharmaceutics*, 9(4), 12. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9020012>

Caracciolo, G., Pozzi, D., Caminiti, R., & Amenitsch, H. (2005). Lipid mixing upon deoxyribonucleic acid-induced liposomes fusion investigated by synchrotron small-angle x-ray scattering. *Applied Physics Letters*, 87(13). <https://doi.org/10.1063/1.2058202>

Chang, H., & Yeh, M. (2011). Clinical development of liposome based drugs: formulation, characterization, and therapeutic efficacy. *International Journal of Nanomedicine*, 49. <https://doi.org/10.2147/ijn.s26766>

Cheng, Y., Zhao, P., Wu, S., Tan, Y., Chen, Y., Zhang, X., He, C., Zheng, C., Li, K., Ma, X., & Xiang, G. (2018). Cisplatin and curcumin co-loaded nano-liposomes for the treatment of hepatocellular carcinoma. *International Journal of Pharmaceutics*, 545(1–2), 261–273. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.05.007>

Conney, A. H., Lu, Y. P., Lou, Y. R., Kawasumi, M., & Nghiem, P. (2013). Mechanisms of Caffeine-Induced Inhibition of UVB Carcinogenesis. *Frontiers in oncology*, 3, 144. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00144>

De Mello, V., De Mesquita Júnior, G. A., Alvim, J. G. E., De Carvalho Da Costa, J., & Vilela, F. M. P. (2023). Recent patent applications for coffee and coffee by-products as active ingredients in cosmetics. *International Journal of Cosmetic Science*, 45(3), 267–287. <https://doi.org/10.1111/ics.12843>

De Miranda, J. C., Martins, T. A., Veiga, F., & Ferraz, H. G. (2011). Cyclodextrins and ternary complexes: technology to improve solubility of poorly soluble drugs. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 47(4), 665–681. <https://doi.org/10.1590/s1984-82502011000400003>

Dobrev, H. (2014). Novel Ideas: The Increased Skin Viscoelasticity - A Possible New Fifth Sign for the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis. *Current Rheumatology Reviews*, 9(4), 261-267. <https://doi.org/10.2174/157339710904140417125455>

EMA/CHMP. Background review for cyclodextrins used as excipients. European Medicines Agency. 2014.

Eun Lee, K.; Bharadwaj, S.; Yadava, U.; Gu Kang, S. Evaluation of caffeine as inhibitor against collagenase, elastase and tyrosinase using in silico and in vitro approach. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem*. 2019, 34, 927–936

Ferreira, L. F., Mascarenhas-Melo, F., Rabaça, S., Mathur, A., Sharma, A., Giram, P., Pawar, K. D., Rahdar, A., Raza, F., Veiga, F., Mazzola, P. G., & Paiva-Santos, A. C. (2023). Cyclodextrin-based dermatological formulations:

Dermopharmaceutical and cosmetic applications. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 221, 113012. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.113012>

Guan, L., Lim, H. W., & Mohammad, T. F. (2021). Sunscreens and Photoaging: A review of Current literature. *American Journal of Clinical Dermatology*, 22(6), 819–828. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00632-5>

Hattori, Y., Saito, H., Oku, T., & Ozaki, K. (2021). Effects of sterol derivatives in cationic liposomes on biodistribution and gene-knockdown in the lungs of mice systemically injected with siRNA lipoplexes. *Molecular Medicine Reports*, 24(2). <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12237>

Herman, A. P., & Herman, A. P. (2013). Caffeine's mechanisms of action and its cosmetic use. *Skin Pharmacology and Physiology*, 26(1), 8–14. <https://doi.org/10.1159/000343174>

Inhibitory effects of orally administered green tea, black tea, and caffeine on skin carcinogenesis in mice previously treated with ultraviolet B light (high-risk mice): relationship to decreased tissue fat. (2001, July 1). PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11431333/>

Jambhekar, S. S., & Breen, P. J. (2016). Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex. *Drug Discovery Today*, 21(2), 356–362. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.11.017>

Jha, S., Sharma, P. K., & Malviya, R. (2016). Liposomal Drug delivery system for cancer therapy: advancement and patents. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 10(3), 177–183. <https://doi.org/10.2174/1872211310666161004155757>

Kamiński, K., Adrjanowicz, K., Kamińska, E., Grzybowska, K., Hawelek, L., Paluch, M., Tarnacka, M., Gruszka, I., & Kasprzycka, A. (2012). Impact of water on molecular dynamics of amorphous α -, β -, and γ -cyclodextrins studied by dielectric spectroscopy. *Physical Review E*, 86(3). <https://doi.org/10.1103/physreve.86.031506>

Kelly, C., Jefferies, C. A., & Cryan, S. (2011). Targeted liposomal drug delivery to monocytes and macrophages. *Journal of Drug Delivery*, 2011, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2011/727241>

Kerzendorfer, C., & O'Driscoll, M. (2009). UVB and Caffeine: Inhibiting the DNA Damage Response to Protect Against the Adverse Effects of UVB. *Journal of Investigative Dermatology*, 129(7), 1611–1613. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.99>

Kfoury, M.; Lounès-Hadj Sahraoui, A.; Bourdon, N.; Laruelle, F.; Fontaine, J.; Auezova, L.; Fourmentin, S. Solubility, photostability and antifungal activity of phenylpropanoids encapsulated in cyclodextrins. *Food Chem.* **2016**, 196, 518–525.

Koch, W., Zagórska, J., Marzec, Z., & Kukula-Koch, W. (2019). Applications of Tea (*Camellia sinensis*) and its Active Constituents in Cosmetics. *Molecules*, 24(23), 4277. <https://doi.org/10.3390/molecules24234277>

Koo, S.W., Hirakawa, S., Fujii, S., Kawasumi, M., Nghiem, P., 2007. Protection from photodamage by topical application of caffeine after ultraviolet irradiation. *Br. J. Dermatol.* 156 (5), 957–964.

Krombholz R, Lunter D. A New Method for In-Situ Skin Penetration Analysis by Confocal Raman Microscopy. *Molecules*. 2020 Sep 15;25(18):4222. <https://doi.org/10.3390/molecules25184222>.

Lee, K.H.; Do, H.K.; Kim, D.Y.; Kim, W. Impact of chlorogenic acid on modulation of significant genes in dermal fibroblasts and epidermal keratinocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021, 583, 22–28.

Li, Y., Ouyang, S., Tu, L., Wang, X., Yuan, W., Wang, G., Wu, Y., Duan, W., Yu, H., Fang, Z., Kojima, H., Zhang, Y., & He, R. (2018). Caffeine Protects Skin from

- Oxidative Stress-Induced Senescence through the Activation of Autophagy. *Theranostics*, 8(20), 5713–5730. <https://doi.org/10.7150/thno.28778>
- Loftsson, T., & Brewster, M. E. (2010). Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62(11), 1607–1621. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01030.x>
- Loftsson, T., & Brewster, M. E. (2011). Pharmaceutical applications of cyclodextrins: effects on drug permeation through biological membranes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63(9), 1119–1135. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01279.x>
- Loftsson, T., Jarho, P., Másson, M., & Järvinen, T. (2005). Cyclodextrins in drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2(2), 335–351. <https://doi.org/10.1517/17425247.2.1.335>
- Luiz, H., Pinho, J. O., & Gaspar, M. M. (2023). Advancing Medicine with Lipid-Based Nanosystems—The Successful Case of Liposomes. *Biomedicines*, 11(2), 435. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020435>
- Makhamrueang, N., Raiwa, A., Jiaranaikulwanitch, J., Kaewarsar, E., Butrungrud, W., & Sirilun, S. (2023). Beneficial Bio-Extract of *Camellia sinensis* var. *assamica* Fermented with a Combination of Probiotics as a Potential Ingredient for Skin Care. *Cosmetics*, 10(3), 85. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10030085>
- McClements, D. J., & Rao, J. (2011). Food-Grade nanoemulsions: formulation, fabrication, properties, performance, biological fate, and potential toxicity. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51(4), 285–330. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.559558>
- Milcovich, G., Antunes, F. E., Grassi, M., & Asaro, F. (2018). Stabilization of unilamellar cationic vesicles induced by β -cyclodextrins: A strategy for a tunable drug delivery depot. *International Journal of Pharmaceutics*, 548(1), 474–479. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.026>
- Mustapha, R. B., Lafforgue, C., Fenina, N., & Marty, J. (2011). Influence of drug concentration on the diffusion parameters of caffeine. *Indian Journal of Pharmacology*, 43(2), 157. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.77351>
- Noble, G. T., Stefanick, J. F., Ashley, J. D., Kiziltepe, T., & Bilgicer, B. (2014). Ligand-targeted liposome design: challenges and fundamental considerations. *Trends in Biotechnology*, 32(1), 32–45. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.09.007>
- Numanoğlu, U., Şen, T., Tarimci, N., Kartal, M., Koo, O. M., & Onyuksel, H. (2007). Use of cyclodextrins as a cosmetic delivery system for fragrance materials: Linalool and benzyl acetate. *Aaps Pharmscitech*, 8(4), 34–42. <https://doi.org/10.1208/pt0804085>
- O. World Health, The international pharmacopoeia. Fourth edition, including first supplement. Dept. of Essential Medicines and Pharmaceutical Policies, World Health Organization, Geneva (2008).
- Ong, S. G. M., Ming, L. C., Lee, K. S., & Yuen, K. H. (2016). Influence of the encapsulation efficiency and size of liposome on the oral bioavailability of Griseofulvin-Loaded liposomes. *Pharmaceutics*, 8(3), 25. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics8030025>
- Piel, G., & Bochet, A. (2011). Applications of cyclodextrins for skin formulation and delivery. In *John Wiley & Sons, Inc. eBooks* (pp. 159–176). <https://doi.org/10.1002/9780470926819.ch9>
- Popielec, A., & Loftsson, T. (2017). Effects of cyclodextrins on the chemical stability of drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 531(2), 532–542. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.009>

R. Zappacosta, B. Cornelio, S. Pilato, G. Siani, F. Estour, M. Aschi, et al., Effect of the Incorporation of Functionalized Cyclodextrins in the Liposomal Bilayer, *Molecules* 24 (7) (2019) 1387.

Rodrigues, R. C. F., Oliveira, M. B. P., & Alves, R. C. (2023). Chlorogenic Acids and Caffeine from Coffee By-Products: A Review on Skincare Applications. *Cosmetics*, 10(1), 12. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10010012>

Rosado, C.; Tokunaga, V.K.; Sauce, R.; de Oliveira, C.A.; Sarruf, F.D.; Parise-Filho, R.; Mauricio, E.; de Almeida, T.S.; Velasco, M.V.R.; Baby, A.R. Another reason for using caffeine in dermocosmetics: Sunscreen adjuvant. *Front. Physiol.* 2019, 10, 519.

Sahoo, S.K. and Labhasetwar, V. (2003) Nanotech Approaches to Drug Delivery and Imaging. *Drug Discovery Today*, 8, 1112-1120. - References - Scientific Research Publishing. (n.d.).

[https://www.scirp.org/\(S\(czeh2tfqyw2orz553k1w0r45\)\)/reference/referencespapers.aspx?referenceid=1241846](https://www.scirp.org/(S(czeh2tfqyw2orz553k1w0r45))/reference/referencespapers.aspx?referenceid=1241846)

Santos, A. C., Costa, D., Ferreira, L. F., Guerra, C., Pereira-Silva, M., Pereira, I., Peixoto, D., Ferreira, N. E., & Veiga, F. (2020). Cyclodextrin-based delivery systems for in vivo-tested anticancer therapies. *Drug Delivery and Translational Research*, 11(1), 49–71. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00778-5>

Saokham, P., Muankaew, C., Jansook, P., & Loftsson, T. (2018). Solubility of cyclodextrins and Drug/Cyclodextrin complexes. *Molecules*, 23(5), 1161. <https://doi.org/10.3390/molecules23051161>

Seleem, M., Abulfadl, Y., Hoffy, N., Lotfy, N.M., Ewida, H.A., 2022. Promising role of topical caffeine mesoporous gel in collagen resynthesis and UV protection through proline assessment. *Future J. Pharmaceut. Sci.* 8 (1), 1–11.

Shakeel, F., & Ramadan, W. (2010). Transdermal delivery of anticancer drug caffeine from water-in-oil nanoemulsions. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 75(1), 356–362. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2009.09.010>

Sharma, B., Attri, S., Syal, J., & Sharma, U. (2023). Liposomal nanoparticles: a viable nanoscale drug carriers for the treatment of cancer. In *IntechOpen eBooks*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.109581>

Sharma, N., & Baldi, A. (2014). Exploring versatile applications of cyclodextrins: an overview. *Drug Delivery*, 23(3), 729–747. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.938839>

Shelley, H., & Babu, R. J. (2018). Role of cyclodextrins in Nanoparticle-Based drug delivery systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(7), 1741–1753. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.03.021>

Tadokoro, S., Hirashima, N., & Utsunomiya-Tate, N. (2016). Effect of Complexin II on Membrane Fusion between Liposomes Containing Mast Cell SNARE Proteins. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. <https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00751>

Tanwar, S., Barbey, C., & Dupont, N. (2019). Experimental and theoretical studies of the inclusion complex of different linear aliphatic alcohols with cyclodextrins. *Carbohydrate Polymers*, 217, 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.04.052>

Tanwar, S., Barbey, C., & Dupont, N. (2019). Experimental and theoretical studies of the inclusion complex of different linear aliphatic alcohols with cyclodextrins. *Carbohydrate Polymers*, 217, 26-34. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.04.052>

The IUPAC Compendium of Chemical Terminology. (2019). <https://doi.org/10.1351/goldbook>

U. Numanoglu, T. S. en, N. Tarimci, M. Kartal, O.M.Y. Koo, H. Onyüksel, " Use of cyclodextrins as a cosmetic delivery system for fragrance materials: Linalool and benzyl acetate, *AAPS PharmSciTech* 8 (4) (2007) 34–42, <https://doi.org/10.1208/pt0804085>.

Uekama, K. (2004). Design and evaluation of Cyclodextrin-Based Drug formulation. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 52(8), 900–915. <https://doi.org/10.1248/cpb.52.900>

Vu, M. N., Kelly, H. G., Wheatley, A. K., Peng, S., Pilkington, E. H., Veldhuis, N. A., Davis, T. P., Kent, S. J., & Truong, N. P. (2020). Cellular Interactions of Liposomes and PISA Nanoparticles during Human Blood Flow in a Microvascular Network. *Small*, 16(33), 2002861. <https://doi.org/10.1002/smll.202002861>

Xue, N., Liu, Y., Jin, J., Ming, J., & Chen, X. (2022). Chlorogenic Acid Prevents UVA-Induced Skin Photoaging through Regulating Collagen Metabolism and Apoptosis in Human Dermal Fibroblasts. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 6941. <https://doi.org/10.3390/ijms23136941>

Zhigaltsev, I. V., Winters, G. C., Srinivasulu, M., Crawford, J., Wong, M., Amankwa, L., Waterhouse, D., Masin, D., Webb, M. S., & Harasym, N. (2010). Development of a weak-base docetaxel derivative that can be loaded into lipid nanoparticles. *Journal of Controlled Release*, 144(3), 332–340. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.02.029>

Βαρβαρέσου Α., Χρυσογιάννη Μ., Πιτσάβα Σ., Χαλικιάς Μ., Παύλου Π., Μέλλου Φ., Παπαγεωργίου Σ., Παπαδόπουλος Απ., Κίντζιου Ελ., Ράλλης Ευστ.. "Πρόδρομα αποτελέσματα τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με *placebo* μελέτης της επίδρασης παράγωγων της καφεΐνης στη μικροτοπογραφία του δέρματος", (20^ο Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Συνέδριο, 2023 <https://pharmacongress.gr/assets/files/ergasies.pdf>

Βαρβαρέσου, Α. (2018). *Ειδική Κοσμητολογία*. Kafkas Publications.

Χρυσογιάννη Μ. «Ανάπτυξη και μελέτη σταθερότητας καλλυντικών προϊόντων με αλκαλοειδή», Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, 2023 <https://polynoe.lib.uniwa.gr/xmlui/handle/11400/4068>

Μέρος της εργασίας παρουσιάστηκε στο **20^ο Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Συνέδριο, Δεκέμβριος 2023.**

Βαρβαρέσου Αθανασία, Χρυσογιάννη Μαρία, Πιτσάβα Σταματίνα, Χαλικιάς Μιλτιάδης, Παύλου Παναγούλα, Μέλλου Φωτεινή, Παπαγεωργίου Σπυρίδων, Παπαδόπουλος Απόστολος, Κίντζιου Ελένη, Ράλλης Ευστάθιος. "Πρόδρομα αποτελέσματα τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με *placebo* μελέτης της επίδρασης παράγωγων της καφεΐνης στη μικροτοπογραφία του δέρματος"

<https://pharmacongress.gr/assets/files/ergasies.pdf>