



# Νεότερες Μορφές του Υαλουρονικού Οξέος με Εφαρμογές στα Καλλυντικά Προϊόντα

Ευαγγελία Θεοδοσίου<sup>1</sup>, Φωτεινή Μέλλου<sup>1\*</sup>, Αθανασία Βαρβαρέσου<sup>1,2</sup>, Σπυρίδων Παπαγεωργίου<sup>1,2</sup>, Απόστολος Παπαδόπουλος<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Τομέας Αισθητικής και Κοσμητολογίας, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αγίου Σπυρίδωνα 28, 12243, Αιγάλεω

<sup>2</sup>Εργαστήριο Χημείας-Βιοχημείας-Κοσμητολογίας, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Αγίου Σπυρίδωνα 28, 12243, Αιγάλεω

## ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:

Υαλουρονικό οξύ,  
παράγωγα Υαλουρονικού  
οξέος, καλλυντικά  
προϊόντα

## ARTICLE INFO:

Received: December 215, 2023

Revised: January 10, 2024

Accepted: January 11, 2024

Available on line: March 20, 2024

## \* CORRESPONDING

### AUTHOR:

Φωτεινή Μέλλου,  
fmellou@uniwa.gr

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαδεδομένη χρήση του υαλουρονικού οξέος (ΥΟ) στην επιστήμη των καλλυντικών προϊόντων, έχει διεγείρει το ενδιαφέρον των εταιρειών, οι οποίες, μέσω νέων τεχνολογιών, παράγουν υαλουρονικό οξύ (ΥΟ) και αρκετά νέα παράγωγα προκειμένου να αυξηθούν τόσο ο χρόνος παραμονής του σε διάφορους ανθρώπινους ιστούς όσο και οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές του. Η παρούσα μελέτη περιλαμβάνει διαφορετικά είδη και τρόπους ενσωμάτωσης του ΥΟ για τη βελτιστοποίηση της μεταφοράς και απορρόφησης του από το δέρμα καθώς και την αύξηση της δράσης του.

## 1. Εισαγωγή

Το υαλουρονικό οξύ (Hyaluronic Acid, ΥΟ), ή αλλιώς υαλουρονάνη, είναι πολυσακχαρίτης που ανήκει στις γλυκοζαμινογλυκάνες (GAG)<sup>1</sup>. Είναι φορτισμένος αρνητικά, γραμμικός πολυσακχαρίτης, ο οποίος φέρει επαναλαμβανόμενες μονάδες (β,1-4) - D - γλυκουρονικού οξέος - (β,1-3) - N - ακέτυλο - D - γλυκοζαμίνης<sup>2</sup>. Είναι συστατικό του συνδετικού, του επιθηλιακού και του νευρικού ιστού και της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας του δέρματος (extracellular matrix, ECM). Έχει ένα ευρύ φάσμα μοριακών βαρών που κυμαίνονται από 5.000 έως 5.000.000 Da. Το μέσο μοριακό βάρος του ΥΟ μπορεί να επηρεάσει τις φυσικοχημικές του ιδιότητες<sup>1</sup>. Το ΥΟ χρησιμοποιείται ευρέως στην αισθητική λόγω των ειδικών ιδιοτήτων του, που του επιτρέπουν να δεσμεύει μεγάλο αριθμό μορίων νερού (H<sub>2</sub>O)<sup>3</sup>. Ένα (1) μόριο ΥΟ

έχει τη δυνατότητα να συγκρατήσει 300 μόρια  $H_2O$ , σχηματίζοντας έτσι διασπορά υψηλού ιξώδους. Είναι βιοσυμβατό, βιοαποδομήσιμο, βλεννοπροσκολλητικό<sup>4</sup>, ενώ παίζει βασικό ρόλο στην αντικραδασμική προστασία και τη λίπανση του σώματος<sup>5</sup>.

Πρόκειται για ένα φυσικό συστατικό του οργανισμού γενικά και του δέρματος, το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενυδάτωση, την ανάπλαση και την επούλωση του δέρματος.

Ωστόσο, με την αύξηση της ηλικίας, το ΥΟ δεν αναπαράγεται τόσο γρήγορα όσο αποικοδομείται, συμβάλλοντας στην ατροφία, την αφυδάτωση και απώλεια των χαρακτηριστικών ελαστικότητας του γερασμένου δέρματος. Επιπλέον, η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, οι ρύποι και το στρες οδηγούν σε αυξημένη αποδόμηση ΥΟ και επακόλουθη μείωση της προστασίας του ΥΟ από ελεύθερες ρίζες, συμβάλλοντας περαιτέρω στην πρόωρη γήρανση.

Το ΥΟ έχει «καθιερωθεί» ως συστατικό των καλλυντικών προϊόντων για τη βελτίωση της ενυδάτωσης του δέρματος και την έμμεση κατά αυτό τον τρόπο καταπολέμηση των σημαδιών της γήρανσης. Παρόλο που τα προϊόντα περιποίησης δέρματος που βασίζονται σε ΥΟ έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τις λεπτές γραμμές, τις ρυτίδες και βελτιώνουν την ελαστικότητα του δέρματος, τη σφριγηλότητα, και ενυδάτωση, η αποτελεσματικότητά τους είναι μη ικανοποιητική και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη σύνθεση του προϊόντος. Αν και η χορήγηση μέσω τοπικής εφαρμογής είναι πιο βολική, οικονομική, και άμεσα διαθέσιμη, τα αποτελέσματα είναι μη ικανοποιητικά και ασυνεπή, εν μέρει λόγω της κακής διείσδυσης του ΥΟ στο δέρμα, της επιφανειακής εναπόθεσής του καθώς και της ταχείας αποικοδόμησής του.

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται προσπάθειες για την εύρεση καινοτόμων τεχνικών για τη βελτίωση τοπικής παροχής νερού και ΥΟ στο δέρμα<sup>6</sup>.

Το ΥΟ έχει χρησιμοποιηθεί σε διάφορες μορφές όπως υδροπήκτωμα, δερματικό πληρωτικό, ενδοδερμική ένεση, ικρίωματα, κρέμες, μεμβράνες, αφροί και πηκτώματα για θεραπεία διαφόρων τύπων ασθενειών. Έχει ευρύ φάσμα φαρμακολογικών δράσεων όπως αντιφλεγμονώδη, δράση επούλωσης πληγών και αναγέννησης ιστών, ανοσοτροπο-

ποιητική, αντικαρκινική, αντιδιαβητική, αντιγηρατική, επανορθωτική δράση της επιδερμίδας καθώς και καλλυντικές ιδιότητες. Το ΥΟ ασκεί πολύπλευρο ρόλο στη ρύθμιση διάφορων βιολογικών διεργασιών και τη διατήρηση της ομοιόστασης στο σώμα<sup>7</sup>.

Η παραλαβή από ζωικές πηγές θεωρείται παραδοσιακή μέθοδος λήψης υαλουρονικού οξέος εδώ και χρόνια, ωστόσο δεν συνδέεται πλέον με παραγωγή μεγάλης κλίμακας. Ως εκ τούτου, έχουν αναπτυχθεί εναλλακτικές μεθοδολογίες για τη βιομηχανική παραγωγή υαλουρονικού οξέος. Το υαλουρονικό του εμπορίου παράγεται κυρίως βιοτεχνολογικά (μικροβιακή ζύμωση) το οποίο είναι βιοσυμβατό με το ανθρώπινο σώμα<sup>4</sup>. Επί του παρόντος, η πιο κοινή διαδικασία βιομηχανικής παραγωγής που χρησιμοποιείται για τη λήψη ΥΟ είναι η στρεπτοκοκκική ζύμωση<sup>8</sup>.

Ωστόσο, οι χημικές τροποποιήσεις της δομής του ΥΟ αντιπροσωπεύουν μια στρατηγική για την επέκταση των πιθανών εφαρμογών του πολυμερούς, λαμβάνοντας προϊόντα καλύτερης απόδοσης που μπορούν να ικανοποιήσουν συγκεκριμένες απαιτήσεις και μπορούν να χαρακτηριστούν από μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής. Κατά τον σχεδιασμό νέων συνθετικών παραγώγων, δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην αποφυγή της απώλειας των φυσικών ιδιοτήτων του υαλουρονικού οξέος, όπως η βιοσυμβατότητα, η βιοαποδομησιμότητα και η βλεννοπροσκόλληση<sup>9</sup>.

Το ΥΟ είναι ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα ενεργά συστατικά σε καλλυντικά σκευάσματα περιποίησης δέρματος, στα οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ενυδατικό συστατικό, λόγω της υδρόφιλης φύσης του. Θεωρείται ότι, όταν εφαρμόζονται στην επιφάνεια του δέρματος, τα διαλύματα ΥΟ σχηματίζουν ένα υμένιο, απορροφούν την υγρασία, ενυδατώνοντας έτσι το δέρμα. Επίσης διεγείρει τη μετανάστευση των επιδερμικών κυττάρων<sup>1</sup>. Ανάλογα με το μοριακό του βάρος έχει την ικανότητα να ενισχύει το επίπεδο υγρασίας του δέρματος ή να επιταχύνει την ανάπλαση. Για παράδειγμα, το υψηλού μοριακού βάρους υαλουρονικό οξύ ενυδατώνει το δέρμα σχηματίζοντας ένα υμένιο όταν εφαρμόζεται στην επιφανειακή στιβάδα του δέρματος, αποτρέποντας την διαδερμική απώλεια νερού και έτσι έχει αποφρα-

κτικό αποτέλεσμα. Αντίθετα, το υαλουρονικό οξύ με χαμηλό μοριακό βάρος μπορεί να διεισδύσει στο δέρμα για να προστατεύσει και να υποστηρίξει την επιδερμική ενυδάτωση, να ενυδατώνει συνεχώς την κεράτινη στιβάδα για να εξασφαλίσει την υψηλή ποιότητα της επιδερμικής υφής<sup>10</sup>.

Πρόσφατες έρευνες σχετικά με το μοριακό βάρος του ΥΟ και την επίδρασή του στη γήρανση του δέρματος δείχνουν ότι ΥΟ χαμηλού μοριακού βάρους, περίπου 50 kDa, έχει σημαντικά υψηλότερους ρυθμούς διεισδυσης στο δέρμα από ΥΟ υψηλότερου μοριακού βάρους<sup>11</sup>.

Προϊόντα με βάση το ΥΟ χρησιμοποιούνται επίσης στην αισθητική δερματολογία και την πλαστική χειρουργική. Είτε σε σταθεροποιημένη μορφή είτε σε συνδυασμό με άλλα πολυμερή, το ΥΟ χρησιμοποιείται ως συστατικό εμπορικών δερματικών πληρωτικών<sup>12</sup>.

Αν και το ΥΟ έχει διάφορες εφαρμογές, απαιτείται περαιτέρω έρευνα και τεχνολογική ανάπτυξη, επειδή υπάρχουν επί του παρόντος ορισμένα ζητήματα που πρέπει να αποσαφηνιστούν. Είναι απαραίτητη η περαιτέρω εξέταση του μεταβολισμού του ΥΟ<sup>1</sup>. Δεδομένου ότι το ΥΟ είναι ένας πολυ-ηλεκτρολύτης, οι ρεολογικές του ιδιότητες στα υδατικά διαλύματα επηρεάζονται επίσης από την ιοντική ισχύ, το pH και τη θερμοκρασία. Όταν οι παράγοντες αυτοί αυξάνονται, το ιξώδες του ΥΟ μειώνεται σημαντικά, υποδηλώνοντας εξασθένηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των πολυμερικών αλυσίδων. Το ΥΟ είναι πολύ ευαίσθητο στις μεταβολές του pH, είτε σε όξινο ή αλκαλικό περιβάλλον, με αποτέλεσμα όταν το pH είναι χαμηλότερο από τέσσερα ή υψηλότερο από 11, το ΥΟ αποικοδομείται με υδρόλυση<sup>4</sup>.

Επίσης το μοριακό βάρος του ΥΟ αποτελεί εμπόδιο για τη δερματική διαπερατότητα. Ένα παρασκεύασμα ΥΟ χαμηλού μοριακού βάρους είναι ικανό να διαπεράσει το δέρμα, αλλά είναι άγνωστο εάν διατηρεί ή όχι τις σαρωτικές επιδράσεις των ελεύθερων ριζών οξυγόνου στον κοκκώδη ιστό<sup>13</sup>.

## 2. Νεότερες Μορφές του Υαλουρονικού Οξέος

### 2.1 Αιθοσωμικό σύστημα (SPACE – ethosomal system, SES).

Αναπτύχθηκε σύστημα αιθοσωμικού φορέα (δι-

άμετρος ~110 nm)- πεπτιδίου-συζευγμένου με φωφολιπίδια, στο οποίο ενθυλακώνεται το ΥΟ (SPACE) με σκοπό την βελτίωση της τοπικής δράσης του<sup>14</sup>.

### 2.2 Νανογαλάκτωμα λάδι/νερό ΥΟ χωρίς αλκοόλη (Alcohol-free oil / water Hyaluronic Acid Nanoemulsion).

Αναπτύχθηκε νανογαλάκτωμα O/W με ΥΟ χωρίς αλκοόλη με σκοπό να εφαρμοστεί ως διαδερμικός φορέας, να διεισδύει στην κεράτινη στιβάδα και να διαχέεται βαθιά στο χόριο μέσω της διακλάδωσης και της διακυτταρικής διαδρομής<sup>15</sup>.

### 2.3 Υαλουρονικό οξύ με σταυροειδείς δεσμούς ουρίας

Συνήθως το ΥΟ ενώνεται με διασταυρούμενη σύνδεση με πολυμερές συνθετικής προέλευσης που διαθέτει δυο λειτουργικές ομάδες και παράγεται ένα βιοαποικοδομήσιμο, αδιάλυτο στο νερό υδροπήκτωμα<sup>16</sup>. Σκοπός είναι η απόκτηση ενός διασταυρωμένου πολυμερούς που θα μπορεί να δράσει ως πολυλειτουργικό μόριο ικανό να παρέχει ενεργά συστατικά<sup>17</sup>.

### 2.4 Ολιγοσακχαρίτες υαλουρονικού οξέος (Hyaluronic Acid oligosaccharides)

Οι ολιγοσακχαρίτες με δομική μονάδα παρόμοια του ΥΟ και μικρότερο μοριακό βάρος, που μπορεί να προέρχονται από διαφορετικές συνθήκες ζύμωσης, έχουν την δυνατότητα να διεισδύουν στο χόριο του δέρματος, να αναπληρώνουν την περιεκτικότητα σε ΥΟ του σώματος, καθώς και να ρυθμίζουν το μεταβολισμό του δέρματος και να καθυστερούν τη γήρανση της επιδερμίδας<sup>18</sup>.

### 2.5 Λιποϊκό υαλουρονικό οξύ (Lipophyal)

Το Lipophyal είναι ένα ενδιαφέρον παράγωγο του υαλουρονικού οξέος τόσο για εφαρμογές στον δερμοκαλλυντικό τομέα όσο και ως αντιγηραντικό συστατικό στην κοσμητολογία. Η δημιουργία του βασίζεται σε μικτούς λιποϊκούς και μυρμηκικούς εστέρες υαλουρονάνης<sup>19</sup>.

## 2.6 Νερό, μέλι, φωσφολιπίδια, σφινγκολιπίδια και υαλουρονικό οξύ (Water, Honey, Phospholipids, Sphingolipids, Hyaluronic Acid)

Η σύνθεση περιέχει λιποσώματα φυτικά λιπίδια, με ενθυλακωμένο βιοτεχνολογικά παραγόμενο υαλουρονικό οξύ και μέλι ανθέων, σε ασθενώς όξινο, υδατικό μέσο. Η λιποσωμική του δομή υποστηρίζει τη γρήγορη απορρόφηση του ΥΟ και του ανθόμελου<sup>20</sup>.

## 2.7 Υαλουρονικό νάτριο (Sodium Hyaluronate) 150-1300 kDa.

Το Sodium Hyaluronate είναι υαλουρονικό νάτριο χαμηλού μοριακού βάρους, 150 - 1300 kDa. Παράγεται με ζύμωση ενός μη αιμολυτικού μικροβιακού στελέχους, του *Streptococcus equi*<sup>21</sup>. Έχει την ιδιότητα να ακινητοποιεί μεγάλο όγκο νερού στις δομές της επιδερμίδας και είναι ικανό να δρα θετικά στη μεσοκυττάρια επικοινωνία, αυξάνοντας τα αντιοξειδωτικά ένζυμα για την καταπολέμηση του οξειδωτικού στρες.

## 2.8 Διασταυρούμενο πολυμερές Υαλουρονικού νατρίου με πεντυλενο γλυκόλη και νερό (Sodium Hyaluronate Crosspolymer, Pentylene Glycol, Aqua)

Παράγωγο ΥΟ πολυμερές με σταυροδεσμούς που προέρχεται από φυσικό ΥΟ. Έχει την ιδιότητα να δεσμεύει περισσότερα μόρια νερού λόγω της δομής του με σταυροδεσμούς και του υψηλού ιξώδους και παρέχει μεγάλης διάρκειας ενυδάτωση στο δέρμα<sup>22</sup>.

## 2.9 Χαμηλού μοριακού βάρους Υαλουρονικό νάτριο (Low Molecular Weight Sodium Hyaluronate)

Υδρολύθηκε υαλουρονικό νάτριο προκειμένου να παραχθεί υαλουρονικό νάτριο χαμηλού μοριακού βάρους. Το υαλουρονικό νάτριο που παρήχθη είχε κατά μέσο όρο, μοριακό βάρος που κυμαινόταν από μερικές εκατοντάδες χιλιάδες έως 3.500 Da. Μεταβάλλοντας τη συγκέντρωση του οξικού οξέος και τον χρόνο αντίδρασης, το υαλουρονικό νάτριο με-

τατράπηκε σε ακετυλιωμένο υαλουρονικό νάτριο χαμηλού μοριακού βάρους<sup>23</sup>.

## 2.10 Υδροπήκτωμα κολλαγόνου και υαλουρονικού οξέος σε συστήματα χορήγησης μικρογαλακτώματος νερό/λάδι (Collagen and hyaluronic acid hydrogel in water/oil microemulsion delivery systems)

Ενσωματώθηκε ΥΟ και κολλαγόνο σε μικρογαλακτώμα, με σκοπό τη βελτίωση της μεταφοράς και της απελευθέρωσης<sup>24</sup>.

## 2.11 Μη ιοντικά μικρογαλακτώματα με χαμηλό μοριακό βάρος ΥΟ (Nonionic microemulsions with low molecular weight hyaluronic acid)

Αναπτύχθηκαν μικρογαλακτώματα με μη ιοντικούς γαλακτωματοποιητές. Τα μικρογαλακτώματα περιέχουν μόνο ένα χαμηλού μοριακού βάρους υαλουρονικό οξύ της τάξης των 22 kDa<sup>25</sup>.

## 2.12 Λιπόσωμα H.ECM™: πρωτεογλυκάνη με υαλουρονικό οξύ και υδρολυμένο κολλαγόνο (Proteoglycan Combined with Hyaluronic Acid and Hydrolyzed Collagen)

Πραγματοποιήθηκε πιλοτική μελέτη για την αποτελεσματικότητα ενός νέου μαλακτικού κοσμητικού συστατικού, το οποίο αποτελείται από νανολιπόσωμα H.ECM™, το οποίο περιέχει μια διαλυτή πρωτεογλυκάνη αναμειγμένη με υδρολυμένο κολλαγόνο και υαλουρονικό οξύ. Η πρωτεογλυκάνη σε συνδυασμό με το υαλουρονικό οξύ και το υδρολυμένο κολλαγόνο αποκαθιστούν τον δερματικό φραγμό σε ήπια ατοπική δερματίτιδα και ξηρό δέρμα<sup>26</sup>.

## 2.13 Υβριδικά υδρο - πηκτώματα υαλουρονικού οξέος-υδρολυμένου κολλαγόνου (hybrid hyaluronic acid-gelatin hydrogels)

Το κολλαγόνο και το ΥΟ είναι τα κύρια συστατικά της εξωκυτταρικής μήτρας (ECM) στους περισσότερους ανθρώπινους ιστούς. Όταν χρησιμοποιούνται ως υβριδικό υλικό, μπορούν να επιτρέψουν τη μίμηση της

ECM των φυσικών ιστών<sup>27</sup>. Τα υδρο-πηκτώματα είναι υδρόφιλα πολυμερή με σταυροδεσμούς, που δεν διαλύονται στο νερό. Έχουν Ευρωπαϊκή έγκριση CE 0473, EN ISO 13485/11.2000 και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για εφαρμογές μηχανικής καρδιαγγειακών ιστών, ενώ επί του παρόντος δεν χρησιμοποιούνται σε καλλυντικά προϊόντα.

### 2.14 Υβριδικό πληρωτικό με βάση το υαλουρονικό οξύ και την τροποποιημένη με λακτόζη χιτοζάνη (Hybrid Filler Based on Hyaluronic Acid and Lactose Modified Chitosan)

Αναπτύχθηκε μια καινοτόμος τεχνολογία για την κατασκευή πληρωτικών με βάση το ΥΟ υψηλής απόδοσης χρησιμοποιώντας ελάχιστες ποσότητες του παράγοντα σταυροειδούς σύνδεσης (cross linking agent), διότι οι παράγοντες σταυροειδούς σύνδεσης έχουν συσχετισθεί με μεγαλύτερη τοξικότητα. Με αυτή τη νέα τεχνολογία (ΥOCL – CTL), παρασκευάστηκαν πληρωτικά στα οποία χιτοζάνη τροποποιημένη με λακτόζη, CHITLAC® (CTL), ενσωματώνεται στη δομή του υαλουρονικού οξέως με σταυροειδείς δεσμούς ουρίας (ΥOCL), με σκοπό να ενισχυθούν οι ρεολογικές ιδιότητες του πληρωτικού<sup>28</sup>.

### 2.15 Υαλουρονικός ψευδάργυρος υδρολυμένος (Zinc Hydrolyzed Hyaluronate)

Ο Υαλουρονικός ψευδάργυρος συνδυάζει τις ιδιότητες και των δύο συστατικών, και του ΥΟ και του ψευδαργύρου, ενώ η υδρολυμένη μορφή μπορεί να αυξήσει την απορρόφηση και να διεισδύσει στο δέρμα. Προσδίδει στο δέρμα την ενυδάτωση που χρειάζεται, επανόρθωση και θρέψη, καθώς και αντιοξειδωτικές και καταπραϊντικές δράσεις<sup>29</sup>.

### 2.16 Διασταυρούμενο πολυμερές υαλουρονικού νατρίου (Sodium Hyaluronate Crosspolymer)

Είναι ένα είδος διογκωμένου αλλά αδιάλυτου στο νερό διασταυρούμενο πολυμερούς υαλουρονικού νατρίου. Έχει την ιδιότητα να μετατρέπεται σε κρυστάλλινα και ελαστικά μικροσφαιρίδια ΥΟ μετά τη διόγκωση, τα οποία μπορούν να αντικαταστήσουν τα παραδοσιακά μικροσφαιρίδια που ενσωματώνονται στα καλλυντικά προϊόντα<sup>30</sup>.

### 2.17 Υδρολυμένο Υαλουρονικό νάτριο (Hydrolyzed Sodium Hyaluronate)

ΥΟ που παράγεται με ζύμωση από μη γενετικά τροποποιημένο οργανισμό και από μια τεχνολογία ενζυμικής αποδόμησης. Το μοριακό του βάρος είναι μικρότερο από 5000 Da. Επομένως μπορεί να διεισδύσει στις στιβάδες της επιδερμίδας και του χορίου<sup>23</sup>.

### 2.18 Ακετυλιωμένο Υαλουρονικό νάτριο (Sodium Acetylated Hyaluronate)

Εξειδικευμένο παράγωγο υαλουρονικού νατρίου, το οποίο συντίθεται από ΥΟ με αντίδραση ακετυλίωσης. Υδροξυλομάδα του ΥΟ, εστεροποιείται με ακετυλομάδα, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η λιποφιλία, γεγονός το οποίο βοηθά στη δερματική διείσδυση<sup>31</sup>.

## 3. Εφαρμογές των Νεότερων Μορφών Υαλουρονικού Οξέος στα Καλλυντικά Προϊόντα

Πολλές μελέτες που έγιναν στον τομέα των καλλυντικών, έχουν διαπιστώσει ότι τα διαφορετικά μοριακά βάρη του υαλουρονικού οξέος έχουν διαφορετικές επιδράσεις στην αίσθηση και το ιξώδες του δέρματος. Το υψηλού μοριακού βάρους (High molecular weight, HMW) ΥΟ (1 × 10<sup>6</sup> Da) έχει αντιρυτιδικές και ευεργετικές ιδιότητες, αδρανοποιεί τις ελεύθερες ρίζες και συμβάλλει στην προστασία του δέρματος, καθώς αποδίδει καλύτερα όσον αφορά το σχηματισμό ενός φιλμ και τη διατήρηση της υγρασίας. Το χαμηλού μοριακού βάρους (Low Molecular Weight, LMW) ΥΟ (1 × 10<sup>4</sup>–1 × 10<sup>6</sup> Da) έχει την δυνατότητα να διεισδύει στα βαθύτερα στρώματα του δέρματος, να επιδιορθώνει τυχόν βλάβη της μυϊκής<sup>18</sup>. Οι ολιγοσακχαρίτες ΥΟ από την άλλη, μπορούν να διεισδύσουν στο χόριο του δέρματος, να συμπληρώσουν την περιεκτικότητα σε ΥΟ του σώματος, ρυθμίζουν το μεταβολισμό του δέρματος και καθυστερούν την γήρανση της επιδερμίδας<sup>18</sup>.

## 4. Συμπεράσματα

Ως ένα από τα θεμελιώδη συστατικά της εξωκυτταρικής μήτρας του δέρματος, το υαλουρονικό οξύ ασκεί σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό του δέρματος, στην ενυδάτωση του, στη διατήρηση της δομής του και της λειτουργίας των ιστών. Η βιομηχανία



καλλυντικών χρησιμοποιεί το ΥΟ για πάνω από 20 χρόνια για τις εξαιρετικές ενυδατικές, αναζωογονητικές και αντιγηραντικές του ιδιότητες. Το υαλουρονικό οξύ και τα περισσότερα παράγωγά του ενσωματώνονται σε πληθώρα καλλυντικών προϊόντων για την περιποίηση του περιγράμματος των ματιών, των χειλιών, του προσώπου και του λαιμού, την περιποίηση του σώματος κατά της κυτταρίτιδας, σε διάφορες καλλυντικές μορφές: κρέμες, λοσιόν, οροί, μάσκες. Η παρούσα εργασία παρέθεσε διαφορετικά είδη και τρόπους ενσωμάτωσης του υαλουρονικού οξέος για τη βελτιστοποίηση της χορήγησης και της δερματικής απορρόφησης του καθώς και την αύξηση της δράσης του.

Το ακετυλιωμένο υαλουρονικό νάτριο (AcΥΟ) φαίνεται να έχει εξαιρετικές ενυδατικές ιδιότητες και η ακετυλίωση του ΥΟ βελτίωσε την ικανότητά του να διεισδύει στο δέρμα ενώ παράλληλα παράτεινε τη διάρκεια ζωής του. Το Sodium Hyaluronate Crosspolymer, Pentylene Glycol, Aqua είναι υδατοδιαλυτό και μπορεί να προστεθεί απευθείας στην υδατική φάση, με ήπια

ανάδευση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε προϊόντα ενυδάτωσης και αντιγηραντικά προϊόντα, όπως κρέμες, ορούς, πηκτώματα, μάσκες κ.λπ. σε περιεκτικότητες 1% - 5%.

Μια ενδιαφέρουσα πρόταση είναι η ανάπτυξη προϊόντων επόμενης γενιάς, με παράγωγα συστημάτων διανομής πολυμερών συζευγμένων με υαλουρονικό οξύ και φαρμακευτικών ουσιών, ώστε να ξεπεραστούν τα προβλήματα που προκύπτουν, λόγω του υψηλού μοριακού βάρους του, παρέχοντας υψηλό επίπεδο βιοσυμβατότητας, παρατεταμένο χρόνο ημιζωής και αυξημένο χρόνο παραμονής σε διάφορους ανθρώπινους ιστούς.

Συστήματα αιθοσωμικού φορέα με το πεπτίδιο SPACE (ethosomal system, SES) φαίνεται να έχουν θετική επίδραση στη δερματική διείσδυση του ΥΟ, όμως επιβάλλεται περαιτέρω εξέταση για τη μακροπρόθεσμη σταθερότητα των σκευασμάτων SES. Επίσης, τα μη ιοντικά μικρογαλακτώματα με χαμηλό μοριακό βάρος ΥΟ χρειάζονται επιπλέον έρευνες και μελέτες αποτελεσματικότητας και σταθερότητας. □

## Novel Forms of Hyaluronic Acid and Applications in Cosmetic Products

**Evangelia Theodosiou<sup>a</sup>, Fotini Mellou<sup>a</sup>, Athanasia Varvaresou<sup>a,b</sup>, Spyridon Papageorgiou<sup>a,b</sup>, Apostolos Papadopoulos<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup>Division of Aesthetics and Cosmetic Science, Department of Biomedical Sciences, University of West Attica, 28 Agios Spyridonos Str., 12243 Egaleo

<sup>b</sup>Laboratory of Chemistry-Biochemistry-Cosmetic Science, Department of Biomedical Sciences, University of West Attica, 28 Agios Spyridonos Str., 12243 Egaleo

**KEY WORDS:**  
**Hyaluronic acid,**  
**Hyaluronic acid**  
**derivatives, cosmetic**  
**products**

### ABSTRACT

Hyaluronic acid (HA) is a natural component of the body and especially of the skin, which exerts an important role in its hydration, regeneration and healing process.

HA has shown a wide range of pharmacological activities such as anti-inflammatory, immunomodulatory, antitumor, antidiabetic, antiaging and skin repair. Moreover, HA contributes in regulating various biological processes and maintaining homeostasis in the body.

However, with increasing age, HA is not reproduced as quickly as it is degraded, contributing to the atrophy, dehydration and loss of elasticity of the skin. In addition, exposure to UV radiation, pollutants and stress lead to increased HA

**\* CORRESPONDING****AUTHOR:**

fmellou@uniwa.gr

degradation and a subsequent decrease in its protection from free radicals, contributing further to premature aging.

The great potential of HA in cosmetic science has stimulated the interest of cosmetic industry which, through new technologies, can produce hyaluronic acid and several novel derivatives in order to increase both its residence time in various human tissues and its anti-inflammatory properties. The present study includes different types and ways of incorporating HA into cosmetic products to optimize its dermal delivery as well as to increase the action of this cosmetic ingredient.

**Βιβλιογραφία**

- Juncan A.M., Moisă D.G., Santini A., Morgovan C., Rus L.L., Vonica - Țincu A.L., Loghin F. Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals. *J. Molecules* 26, 4429, 2021.
- Karprinis K. Απεικονιστική και βιοχημική διερεύνηση των ολιγοσακχαριτών και πολυσακχαριτών του υαλουρονικού οξέος κατά την παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και τη ρηγματογενή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ), Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Τομέας Αισθητηρίων Οργάνων, Κλινική Β' Οφθαλμολογική, 2016.
- Salwowska N.M., Bebenek K.A., Żądło D.A., Wcisło-Dziadecka D.L. Physicochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *J. Cosmet. Dermatol.* 15, 520-6, 2016.
- Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers* 10, 701, 2018.
- Sudha P.N., Rose M.H. Beneficial Effects of Hyaluronic Acid. *Adv. Food Nutr. Res.* 72, 137-76, 2014. PMID: 25081082
- Majewski G., Rodan K., Fields K., Falla T. Characterization of bound water in skin hydrators prepared with and without a 3D3P interpenetrating polymer network. *J. Skin Res. Technol.* 25, 150-7, 2019.
- Bukhari S., Roswandi N., Waqas M., Habib H., Hussain F., Khan S. et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *J. Biol. Macromol.* 120, 1682-95, 2018.
- Shikina E.V., Kovalevsky R.A., Shirkovskaya A.I., Toukach Ph.V. Prospective bacterial and fungal sources of hyaluronic acid: A review. *J. Comput. Struct. Biotechnol.* 20, 6214-36, 2022.
- Knopf-Marques H., Pravda M., Wolfova L., Velebny V., Schaaf P., Vrana N.E. et al. Hyaluronic Acid and Its Derivatives in Coating and Delivery Systems: Applications in Tissue Engineering, Regenerative Medicine and Immunomodulation. *Adv. Healthc. Mater.* 5, 2841-55, 2016.
- Essendoubi M., Gobinet C., Reynaud R., Angiboust J.F., Manfait M., Piot O. Human skin penetration of hyaluronic acid of different molecular weights as probed by Raman spectroscopy. *J. Skin Res. Technol.* 22, 55-62, 2016.
- Farwick M., Gauglitz G., Pavicic T., Köhler T., Wegmann M., Schwach-Abdellaoui K., Malle B., Tarabin V., Schmitz G., Korting H.C. Fifty-kDa Hyaluronic Acid Upregulates Some Epidermal Genes without Changing TNF- $\alpha$  Expression in Reconstituted Epidermis. *Skin Pharmacol. Physiol.* 24, 210-7, 2011.
- Fundarò S.P., Salti G., Hernandez Malgapo D.M., Innocenti S. The Rheology and Physicochemical Characteristics of Hyaluronic Acid Fillers: Their Clinical Implications. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 10518, 2022.
- Trabucchi E., Pallotta S., Morini M., Corsi F,

- Franceschini R., Casiraghi A. et al. Low molecular weight hyaluronic acid prevents oxygen free radical damage to granulation tissue during wound healing. *Int. J. Tissue React.* 24, 65–71, 2002.
14. Chen M., Gupta V., Anselmo A.C., Muraski J.A., Mitragotri S. Topical delivery of hyaluronic acid into skin using SPACE-peptide carriers. *J. Control. Release* 173, 67–74, 2014.
  15. Kong M., Chen X.G., Kweon D.K., Park H.J. Investigations on skin permeation of hyaluronic acid based nanoemulsion as transdermal carrier. *Carbohydr. Polym.* 86, 837–43, 2011.
  16. Tomihata K. Preparation of cross-linked hyaluronic acid films of low water content. *Biomater.* 18, 189–95, 1997.
  17. Fallacara A., Marchetti F., Pozzoli M., Citernes U.R., Manfredini S., Vertuani S. Formulation and Characterization of Native and Crosslinked Hyaluronic Acid Microspheres for Dermal Delivery of Sodium Ascorbyl Phosphate: A Comparative Study. *Int. J. Pharm.* 10, 254, 2018.
  18. Qiu Y., Ma Y., Huang Y., Li S., Xu H., Su E. Current advances in the biosynthesis of hyaluronic acid with variable molecular weights. *Carbohydr. Polym.* 269, 118320, 2021.
  19. Picotti F., Fabbian M., Gianni R., Sechi A., Stucchi L., Bosco M. Hyaluronic acid lipoate: Synthesis and physicochemical properties. *Carbohydr. Polym.* 93, 273–8, 2013.
  20. Glycoderm™ (P) The Polyvalent Moisturizer with long-lasting Effect. Available from: [https://www.perlena.it/wp-content/uploads/2016/02/Glycoderm\\_2011-07-14.pdf](https://www.perlena.it/wp-content/uploads/2016/02/Glycoderm_2011-07-14.pdf)
  21. Low molecular weight hyaluronic acid 150-1300 kDa CHINA COMPLIANT INCI: SODIUM HYALURONATE. Available from: <https://www.contipro.com/images/ProductLists/HYSILK.pdf>.
  22. Smooth and not sticky feeling Forms a crosslinked network on the skin surface Long-lasting moisturizing effect because of its good stability Increases skin elasticity and reduces skin roughness Excellent protective film with long-lasting moisturizing effect on the skin Hyaluronic Acid Elastomer. Available from: [https://biotechnologia.pl/uploads/product/leaflet/734289/Hyacross\\_brochure.pdf](https://biotechnologia.pl/uploads/product/leaflet/734289/Hyacross_brochure.pdf).
  23. Moh S.H., Cho S.H., Kim Y.J., Cho J.C., Lee B.W. Preparation and Application of Low Molecular Weight Sodium Hyaluronate, (2012) In: International Conferences, GST and SIA 2012, November/ December 2012, Jeju Island, Korea, Green and Smart Technology with Sensor Applications, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 174–180.
  24. Mouluk S.P., Paul B.K. Structure, dynamics and transport properties of microemulsions. *Adv. Colloid Interface Sci.* 78, 99–195, 1998.
  25. Alkrad J.A., Mrestani Y., Neubert R. Development and characterization of microemulsions containing hyaluronic acid. *Eur. J. Pharm. Sci.* 86, 84–90, 2016.
  26. Lee Y.I., Lee S.G., Kim J., Choi S., Jung I., Lee J.H. Proteoglycan Combined with Hyaluronic Acid and Hydrolyzed Collagen Restores the Skin Barrier in Mild Atopic Dermatitis and Dry, Eczema-Prone Skin: A Pilot Study. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 10189, 2021.
  27. Camci-Unal G., Cuttica D., Annabi N., Demarchi D., Khademhosseini A. Synthesis and Characterization of Hybrid Hyaluronic Acid-Gelatin Hydrogels. *J. Biomacromolecules* 14(4), 1085–92, 2013.
  28. Daminato E., Bianchini G., Causin V. New Directions in Aesthetic Medicine: A Novel and Hybrid Filler Based on Hyaluronic Acid and Lactose Modified Chitosan. *Gels* 8, 326, 2022.
  29. Chen F., Yang J., Yang S., Wu Y. Hydrolysed zinc hyaluronan, a novel anti-acne candidate, *China Surfactant Deterg. Cosmet.* 53, 165-70, 2023.
  30. Widgerow A.D., Ziegler M.E., Garruto J.A., Robinson D.M., Palm M.D., Vega J.H., Bell M. Designing topical hyaluronic acid technology—Size does matter...*J. Cosmet. Dermatol.* 21, 2865–70, 2022.
  31. Meunier M., Scandolera A., Chapuis E., Lapierre L., Sandré J., Brunner G., Lovchik M., Reynaud R. The anti-wrinkles properties of sodium acetylated hyaluronate. *J. Cosmet. Dermatol.* 21, 2749-62, 2022.