

УПОТРЕБА НА НАНОЧЕСТИЧКИ ЗА ДЕРМАЛНА ИСПОРАКА НА АНТИОКСИДАНСИ

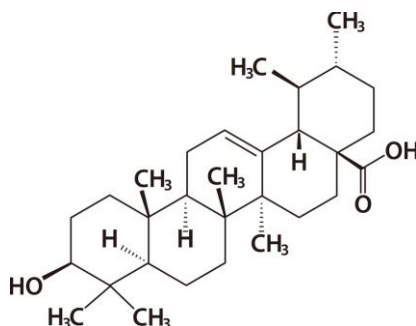
Формулацијата на иновативни препарати со антиоксиданси е се поактуелна во козметичката индустрија и медицината. Старењето на кожата се должи на внатрешни и надворешни фактори. Без оглед на фактот што овие процеси се разликуваат, појавата на реактивни слободни радикали што потекнуваат од клеточниот метаболизам, е во основата на стареењето на кожата. Реактивните слободни радикали при внатрешното и надворешното стареење на кожата го индуцираат транскрипциониот фактор c-Jun, преку митоген активирана протеин киназа, што предизвикува експресија на матрикс металопроотеинази и намалување на експресијата на проколаген-1. Зголеменото ниво на деградиран колаген и редуцирана продукција води до појава на стареење на кожата и зголемен ризик од појава на рак.

Постојат низа студии со кои е докажана антиоксидативната активност на многу растителни екстракти и биоактивни соединенија што обезбедуваат врзување на слободните радикали и заштита на кожата.

Сепак, многу биоактивни супстанции се нестабилни кога се изложени на светлина или ја губат активноста за време на чувањето. Наночестичките претставуваат идеални кандидати за испорака на антиоксиданси поради фактот што нудат бројни предности вклучувајќи: голема активна површина, поголема растворливост на липофилните антиоксиданси, подобрена стабилност, контролирано ослободување, намалена иритација на кожата и заштита од деградација. Различните системи на наноносачи што се користат во козметиката вклучуваат наночестички од цврсти липиди, наноемулзии, наносуспензии, полимерни наночестички, липозоми и ниозоми.

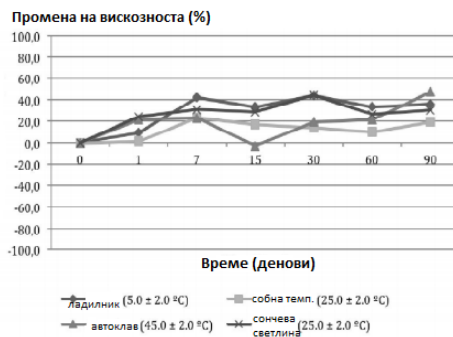
Наночестички за испорака на урсолна киселина

Урсолната киселина претставува природен, пентацикличен тритерпеноид со докажан антиинфламаторен, антиоксидативен и хепатопротективен ефект. Нажалост, ниската хидрофилност и значителната нестабилност ја лимитира употребата на овој антиоксиданс при дермална испорака. За да се оптимизира стабилноста и да се постигне повисока концентрација на урсолна киселина во подлабоките слоеви од кожата, дизајнирана формулација на база на наноструктурни липидни носачи. Структурата на урсолната киселина е претставена на слика број 1.

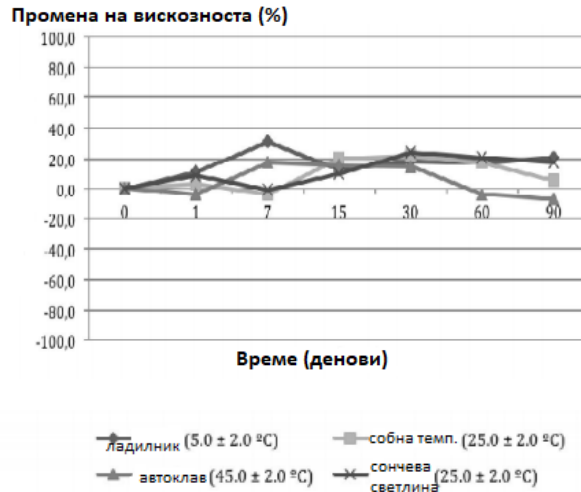


Слика број 1. Структура на урсолна киселина

Стабилноста на козметичките формулации што содржат слободна урсолна киселина и урсолна киселина инкорпорирана во наноструктурни липидни носачи била следена преку промената на вискозноста и pH на формулацијата на различни температурни услови и тоа во ладилник на температура од $5,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$, на собна температура од $25,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$, во автоклав на температура од $45,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ и по експозиција на индиректна сончева светлина на температура од $25,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$. Резултатите од испитувањето на промената на вискозитетот при различните температурни услови покажале дека инкорпорирањето на урсолна киселина во наноструктурни липидни носачи води до 40% помала варијација во вискозноста во однос на формулациите кои содржеле слободна урсолна киселина. Добиените резултати се прикажани на слика 2 и 3.



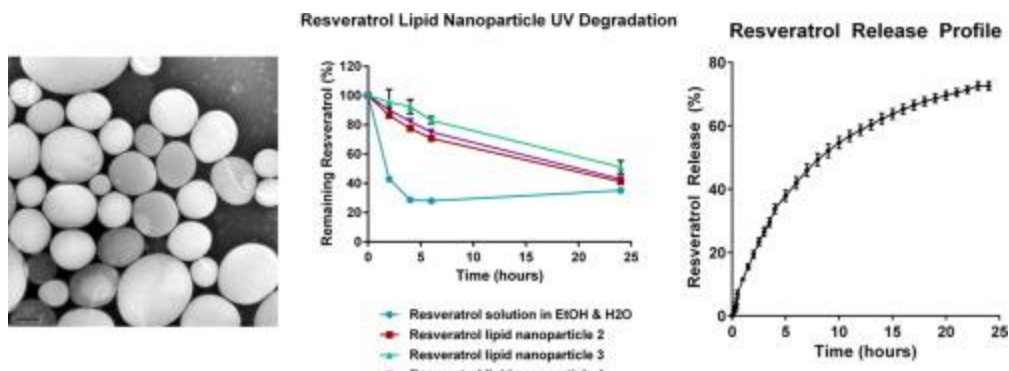
Слика бр.2. Промена на вискозитет на слободна урсолна киселина при различни температури



Слика бр.3. Промена на вискозноста на 1% урсолна киселина инкорпорирана во наноструктурни липидни носачи

Наночестички за испорака на ресвератрол

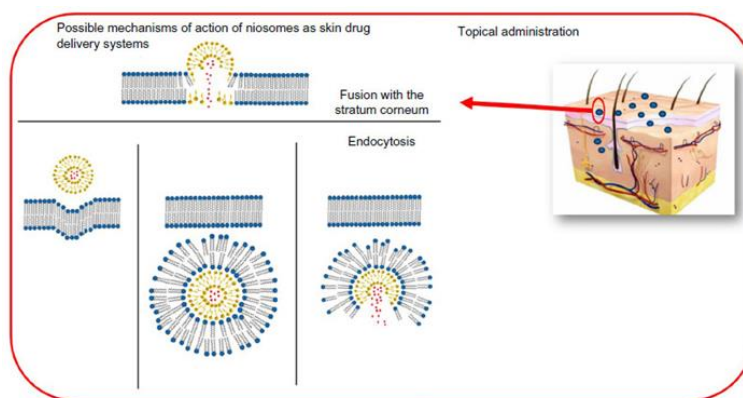
Trans-ресвератрол претставува полифенол со високопотентен антиоксидативен ефект. Поради низата предности со кои располага, како антибактериско, антивирусно и антиинфламаторно, во последните години сè повеќе се акцентира бенефитот од негова употреба. Покрај предностите со кои располага, ресвератролот е нерастворлив во вода, нестабилен и подложен на фотодеградација. Актуелен пристап за надминување на овие недостатоци е инкорпорирањето на ресвератрол во наночестички со кои ќе се подобри стабилноста и пенетрацијата во кожата при дермална испорака на истиот. Во 2017 година била објавена студија во која ресвератролот бил инкорпориран во цврсти липидни наночестички. Цврстите липидни наночестички биле изградени од стеаринска киселина, полиоксамер и соја лецитин како сурфактанти, метилпарабен и пропилпарабен како конзерванси со помош на ултразвук. Резултатите покажале значителна концентрација на ресвератрол по 15 минути во дермисот, во споредба со чистиот раствор на антиоксидансот. Докажано е дека цврстите липидни наночестички го заштитуваат ресвератролот од фотодеградација и обезбедуваат контролирано ослободување до целното ткиво. Резултатите се претставени на слика број 4.



Слика бр. 4. Заштита на ресвератрол од УВ светлина и профил на ослободување од цврсти липидни наночестички

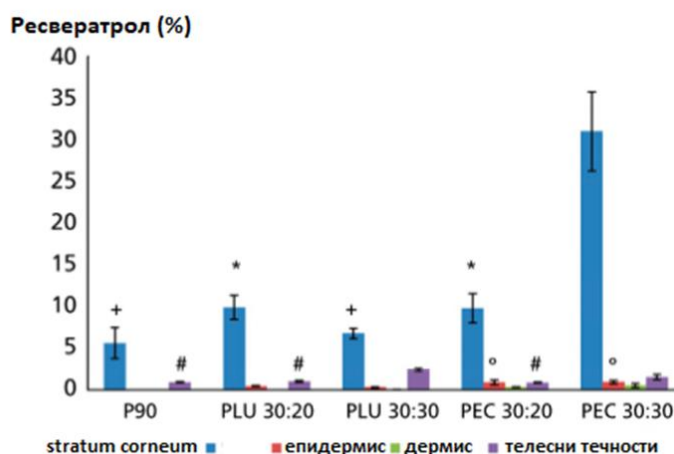
Од претставените резултати, евидентно е дека цврстите липидни наночестички значително ја подобруваат стабилноста на активната супстанца при повеќечасовна експозиција на УВ светлина, споредено со растворот на чистиот антиоксиданс.

Покрај цврстите липидни наночестички, како кандидати за енкапсулација на ресвератрол се и ниозомите. Направена е споредбена студија во која ресвератролот бил инкорпориран во липозоми и ниозоми. Резултатите покажале значителна нестабилност на ресвератрол при инкорпорирање во липозоми. Друг недостаток е скапиот процес на подготовка на оваа формулација, додека при инкорпорирање на антиоксидансот во ниозоми се забележала повисока концентрација во подлабоките слоеви на кожата. Точниот механизам на ослободување на активната супстанца сè уште во целост не е определен, но се смета дека ниозомите се фузираат со клеточната мембрана и со помош на лизозимите присутни во цитоплазмата настанува деградација на ниозомната мембрана и ослободување на активната супстанца (слика број 5).



Слика број 5. Механизам на ослободување на активна супстанца од ниозоми при дермална испорака

Ниозомите биле подготвени од полиглицерил-3-диолеат (PLU), глицерол моноолеат (PEC) и холестерол во различни концентрациски односи. Ниозомите изградени од 30 mg/ml глицерол моноолеат и 30 mg/ml холестерол покажале највисоко ниво на акумулација на ресвератрол во stratum corneum. На слика 6 се прикажани резултатите за процентот на ресвератрол кој пенетрирал во секој од слоевите на кожата.

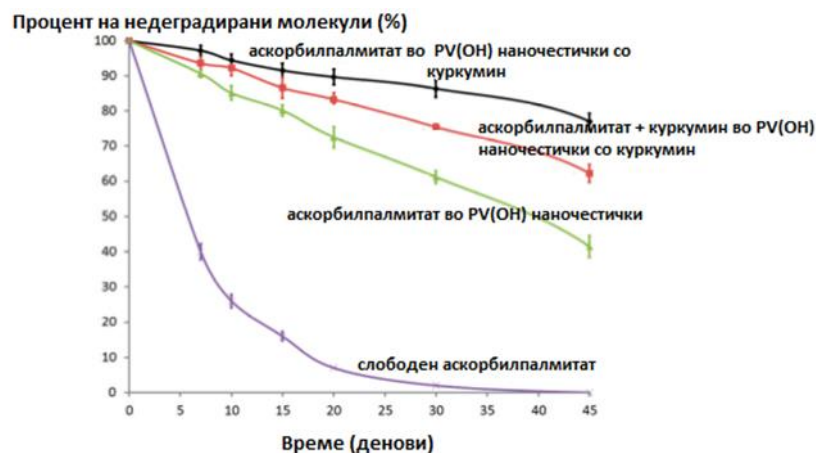


Слика број 6. Процент на акумулација на ресвератрол

За потенцирање на антиоксидативниот ефект била подготвена формулација со ресвератрол и куркумин. Резултатите покажале подобрена пенетрација на ресвератрол во дермисот при аплицирање со куркумин, кој е исклучително липофилен и зголемен антиоксидативен ефект споредено со ниозомна формулација на самостоен ресвератрол.

Наночестички за испорака на витамин С

Витамин С значително се користи во козметичките продукти поради неговата биолошка активност како хидрофилен антиоксиданс што спречува појава на оксидативна деградација преку отстранување на реактивните слободни радикали. Нажалост, покрај набројаните предности, истиот е доста нестабилен при аеробни услови и под дејство на UV зрачење може да оксидира. За да се избегне појавата на оксидација во козметичките продукти се инкорпорираат деривати на витамин С како аскорбилпалмитат, ретиниласкорбат, бис(L-аскорбинска киселина-3-3')фосфат и L-аскорбинска киселина-2-фосфат, меѓутоа најмногу се користи аскорбилпалмитат поради подобрената стабилност и добрата пенетрација во кожата. Спречувањето на деградацијата на аскорбилпалмитат може да се постигне со инкорпорирање во микроемулзии, полимерни наночестички и цврсти липидни наночестички. Janesirisakule и соработниците во 2016 година објавиле студија во која го испитуваат ефектот на аскорбилпалмитат инкорпориран во наночестички со антиоксидативно дејство изградени од поливинил алкохол (PV(OH)) со куркумин. Вака формулираните наночестички биле употребени за инкорпорирање на аскорбилпалмитат. Резултатите од студијата се прикажани на слика 7.



Слика број 7. Стабилност на аскорбилпалмитат

Од претставените резултати се гледа дека аскорбилпалмитат инкорпориран во наночестички од поливинил алкохол покажува повисок степен на стабилност во однос на слободниот аскорбилпалмитат.

Во табела број 1 се претставени патентираните козметички производи што содржат наночестички со инкорпорирани антиоксиданси.

Антиоксиданти/наноносач	Заштитно име	Производител	Употреба
аскорбил палмитат, токоферол, ретинол/липозоми	Rovisome Plus	ACE Rovi Cosmetics International GmbH	против стареење, намалување на брчки
витамин Е/нанотопи	Tinoderm E	Ciba Speciality Chemicals	антиинфламаторно, против стареење
коензим Q10, ниацинамид/липозоми	Ageless cream	Facelift I-Wen Naturals	против стареење, антиоксидативно, намалување на брчки
витамин Е/наноемулзија	Nano Vit nc/oA	Mibelle Biochemistry	клеточна регенерација, заштита од UV-A зраци
коензим Q10, витамин Е ацетат/наноемулзија	Nano-Lipobelle H-EQ10 cream	Mibelle Biochemistry	против стареење, антиинфламаторно
про-ретинол А/нанозоми	Revitalift	L'Oreal	против стареење, намалување на брчки
коензим Q10/наоеструктурни липидни носачи	Cutanova Repair Cream	Nano Q10 Dr. Rimpler GmbH	ревитализирачко, против стареење
генстеин/липозоми	Lipobelle	Mibelle	антиоксидативно

	Soyaglycone	Biochemistry	
коензим Q10, витамини E и C/наноемулзија	Nano-Lipobelle DN CoQ10oA	Mibelle Biochemistry	против стареење, подобрува метаболичка активација
витамини A, C и E/наноемулзија	Nano-Lipobelle H-AECL	Mibelle Biochemistry	против стареење, против брчки
витамин E, пантенол/нанокапсули	Lancome Soleil Soft-Touch Anti-Wrinkle Sun Cream SPF 15	L'Oreal	ревитализирачко, против стареење
екстракт од семе од грозје, витамин E, екстракт од зелен чај/фулерени	Circuit Addict Firming Antioxidant Serum	Sircuit Skin Cosmeceuticals Inc.	ревитализирачко, против стареење
витамин C/нанокапсули	Collagen Stimulator Factor MAP	Cosmetochem	стимулира продукција на колаген

Заклучок

Резултатите од досега спроведените студии покажуваат дека наноносачите успешно ги надминуваат најголемиот број на проблеми што се јавуваат при инкорпорирањето на антиоксидансите во козметичките препарати, ја подобруваат пенетрацијата и ослободувањето во кожата и постигнуваат одлични резултати во спречувањето на стареењето на кожата. Капацитетот на наночестичките како носачи на антиоксиданси сè уште не е искористен во целост, па затоа се неопходни поголем број *in vivo* студии со цел да се утврди нивниот потенцијал.

Користена литература

Almeida, M. M. Bou-Chacra, N., Conte, J. D., Kaneko, T. M., Baby, A. R. and Valesco, M. V. R. (2013). Evaluation of physical and chemical stability of nanostructured lipid carriers containing ursolic acid in cosmetic formulation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(1):5-8

Bahamonde-Normbuena, D., Molina-Pereira, A., Cantin, M., Munoz, M. Zapeda, K. and Vilos, C. (2015). Polymeric nanoparticles in dermocosmetics. *International Journal of Morphology*, 33(4):1563-1568

Friedrck, R. B., Kann, B., Coradini, K., Offerhaus, H. L., Beck, R.C. and Windbergs, M. (2015). Skin penetration behavior of lipid-core nanocapsules for simultaneous delivery of resveratrol and curcumin. *European Journal of Pharmaceutical Science*, 78, 204-213

Guo, C., Yang, C., Li, Q., Qi, T., Xi,Y, Liu, W. and Zhai, G. (2012). Development of a quercetin-loaded nanostructured lipid carrier formulation for topical delivery. International Journal of Pharmaceutics, 430, 292-298

Huang, Z. Lin, Y. and Fang J. (2009). Biological and pharmacological activities of squalene and related compounds: Potential use in cosmetic dermatology. Molecules, 14, 540-554

Доц.д-р.Елена Дракалска Серсемова

Проф.д-р. Бистра Ангеловска

М-р. Ягода Велкова