

A Review on the Use of Lipid Nanocarriers in Anti-Wrinkle Skin Products

Fatemeh Rezaie¹
Majid Saeedi²
Rezvan Yazdian-Robati³
Javad Akhtari⁴

¹ MSc Student in Medical Nanotechnology, Student Research Committee, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Medical Nanotechnology, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received January 30, 2024; Accepted May 16, 2024)

Abstract

Functioning as the human body's most extensive organ, the skin exhibits an intricate, stratified architecture. This architecture consists of distinct layers: the epidermis, dermis, and hypodermis. Collectively, these layers play a crucial role in safeguarding the body and upholding its general well-being. The aging process of the skin is complex and is influenced by a wide range of internal and external factors. The loss of skin elasticity and firmness is a consequence of these factors, which ultimately contribute to signs of aging such as wrinkles, skin discoloration, and diminished radiance as people get older. A comprehensive understanding of these factors and their impact on the skin can lead to the development of more effective methods and products for skin care, capable of slowing down this process and improving skin quality. Recent advances in nanotechnology, driven by increasing consumer demand for beauty products, have prompted the development of novel methods of skincare that are aimed at minimizing the appearance of symptoms of aging. Therefore, nanotechnology in skin care has emerged as a recognized novel and effective approach that can provide efficient solutions for combating skin aging. Nano lipid carriers have been introduced as one of the key innovations in this field. These carriers can effectively enhance the penetration of active cosmetic and skincare ingredients through the branched layers of the epidermis, which serve as the main barrier to the penetration of substances into the skin. These nanocarriers enhance the stability of active ingredients present in cosmetic and skincare formulations. When it comes to cosmetics and skincare products, nano lipid carriers have several distinctive qualities that add to their potential to improve efficacy while simultaneously minimizing side effects. They facilitate controlled release and long-term diffusion of active ingredients, ensuring continuous and uniform distribution of active compounds in the skin. Hence, they improve the biocompatibility of ingredients, thereby reducing skin irritation and enhancing skin tolerance to active substances. A wide range of nanocarriers is utilized in the dermal delivery of cosmetic and skincare products. These include nanoemulsions, liposomes, lipid nanoparticles, ethosomes, niosomes, transferosomes, nanocrystals, as well as polymeric and mineral nanocarriers. Each of these nanocarriers exhibits specific properties and mechanisms of action that effectively improve the penetration and efficacy of active ingredients into the deeper layers of the skin. In the present article, various types of nano lipid carriers have been examined as effective vehicles for delivering active compounds into the skin layers, along with their mechanisms of action. Furthermore, the latest anti-aging and anti-wrinkle products containing these nanocarriers have been discussed. Scientific investigations have demonstrated that the use of nano lipid carriers in the formulation of anti-aging products can significantly improve skin rejuvenation and regeneration. These products, by enhancing the permeability and stability of active compounds, exhibit better efficacy in reducing wrinkles and fine lines, increasing skin firmness and elasticity. It is also anticipated that with further advancements in this field, more innovative products will be introduced to the market to meet diverse consumer needs.

Keywords: nanoliposome, nanocarriers, skin aging, skin drug delivery, anti-wrinkle products

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34(234): 183-199 (Persian).

Corresponding Author: Javad Akhtari- Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: javad.akhtari20@gmail.com)

مروری بر کاربرد نانوحامل‌های لیپیدی در فرآورده‌های ضدچروک پوست

فاطمه رضایی^۱

مجید سعیدی^۲

رضوان یزدیان^۳

جواد اختری^۴

چکیده

پوست، به‌عنوان بزرگ‌ترین عضو بدن انسان، ساختاری پیچیده و چندلایه دارد که شامل اپیدرم، درم و هیپودرم است و نقش حیاتی در محافظت از بدن و حفظ سلامت کلی آن ایفا می‌کند. پیری پوست یک فرآیند چندبعدی است و به وسیله عوامل درونی و بیرونی متعددی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. با بالا رفتن سن افراد، این عوامل در نهایت باعث از بین رفتن خاصیت ارتجاعی و استحکام پوست می‌شوند که به‌دنبال آن نشانه‌هایی از افزایش سن مانند چین و چروک، تغییر رنگ پوست و کاهش روشنایی آن ایجاد می‌شود. آگاهی همه‌جانبه از این عوامل و تأثیری که بر روی پوست می‌گذارد، منجر به ایجاد روش‌ها و محصولات مؤثرتری برای مراقبت از پوست می‌شود که می‌توانند این روند را کند کرده و کیفیت پوست را افزایش دهند. پیشرفت‌های اخیر در فناوری نانو که با افزایش تقاضای مصرف‌کنندگان در مورد زیبایی همراه شده است، به‌دنبال لوازم آرایشی و محصولات مراقبت از پوست نوآورانه‌ای است که بتوانند اثرات پیری را کاهش دهند. از این رو، فناوری نانو در حوزه مراقبت از پوست به‌عنوان یک رویکرد نوین و مؤثر شناخته شده است که می‌تواند راهکارهای کارآمدی برای مقابله با پیری پوست ارائه دهد. نانوحامل‌های لیپیدی به‌عنوان یکی از نوآوری‌های کلیدی و پیشرفت‌های مهمی که در زمینه محصولات آرایشی و بهداشتی ایجاد شده‌اند، معرفی شده است. این نانوحامل‌ها می‌توانند به‌طور مؤثری نفوذ مواد مؤثره آرایشی و بهداشتی را از طریق لایه شاخی اپیدرم که به‌عنوان سد اصلی نفوذ مواد به داخل پوست عمل می‌کند، تقویت کنند. هم‌چنین، این نانوحامل‌ها پایداری اجزای فعال موجود در فرآورده‌های آرایشی-بهداشتی را نیز ارتقاء می‌بخشند. نانوحامل‌های لیپیدی ویژگی‌های منحصر به فردی دارند که سبب افزایش اثربخشی و کاهش عوارض جانبی محصولات آرایشی-بهداشتی می‌شوند. این نانوحامل‌ها باعث رهایش کنترل‌شده و انتشار طولانی‌مدت مواد فعال می‌شوند، که این ویژگی‌ها باعث می‌شوند ترکیبات فعال به‌صورت مداوم و یکنواخت در پوست آزاد شوند. بهبود زیست‌سازگاری اجزا نیز یکی دیگر از مزایای نانوحامل‌های لیپیدی است که به کاهش تحریکات پوستی و افزایش تحمل پوست نسبت به مواد فعال کمک می‌کند. طیف گسترده‌ای از نانوحامل‌ها در دارورسانی پوستی محصولات آرایشی-بهداشتی مورد استفاده قرار می‌گیرند. نانومولسیون‌ها، لیپوزوم‌ها، نانوذرات لیپیدی، اتوزوم‌ها، نیوزوم‌ها، ترانسفروزوم‌ها، نانو کریستال‌ها و نانوحامل‌ها پلیمری و معدنی از جمله این نانوحامل‌ها هستند. هر یک از این نانوحامل‌ها دارای ویژگی‌ها و مکانیسم‌های عمل خاصی هستند که در بهبود نفوذ و اثرگذاری مواد فعال به لایه‌های عمقی پوست مؤثر می‌باشند. در مطالعه حاضر، به بررسی انواع مختلف نانوحامل‌های لیپیدی به‌عنوان حامل‌های مؤثر در نفوذ ترکیبات فعال به لایه‌های پوست، مکانیسم عمل این نانوحامل‌ها در پوست و هم‌چنین جدیدترین محصولات ضدپیری و ضدچروک حاوی این نانوحامل‌ها پرداخته شده است. بررسی‌های علمی نشان داده‌اند که استفاده از نانوحامل‌های لیپیدی در فرمولاسیون محصولات ضدپیری می‌تواند بهبود چشمگیری در جوان‌سازی و بازسازی پوست ایجاد کند. این محصولات با افزایش نفوذپذیری و پایداری ترکیبات فعال، اثربخشی بهتری در کاهش چروک‌ها و خطوط ریز پوست دارند و باعث افزایش استحکام و ارتجاعی بودن پوست می‌شوند. هم‌چنین انتظار می‌رود که با پیشرفت‌های بیش‌تر در این زمینه، محصولات نوآورانه‌تری به بازار عرضه شوند که بتوانند نیازهای مختلف مصرف‌کنندگان را برآورده سازند.

واژه‌های کلیدی: نانولیپوزوم، نانوحامل‌ها، پیری پوست، دارورسانی پوستی، فرآورده‌های ضد چروک

مؤلف مسئول: جواد اختری - ساری: ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی E-mail: javad.akhitari20@gmail.com

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد نانوفناوری پزشکی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استاد، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. دانشیار، گروه نانوفناوری پزشکی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۱/۱۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۲/۴ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۲/۲۷

مقدمه

که همگی منجر به کاهش یکپارچگی ساختاری و از دست دادن عملکرد فیزیولوژیکی می‌شوند (۴-۶). خطوط ریز، چین و چروک‌ها، افتادگی و شل شدن پوست و لکه‌های تیره از جمله نشانه‌های اجتناب‌ناپذیر پیری پوست هستند (۷). مدل‌های مختلفی برای توضیح پیری پوست پیشنهاد شده‌اند، از جمله نظریه پیری سلولی، کاهش ظرفیت ترمیم DNA سلولی و از دست دادن تلومرها، جهش‌ها، استرس اکسیداتیو، افزایش فراوانی ناهنجاری‌های کروموزومی و ژنی و... بیش‌تر اثرات پیری پوست ناشی از عوامل بیرونی است و تنها ۳ درصد از عوامل پیری دارای پیش‌زمینه ذاتی هستند (۸).

- مکانیسم نفوذ مواد به پوست

دارورسانی پوستی یک روش موضعی و غیرتهاجمی برای کاربرد عوامل درمانی می‌باشد که دارای مزیت‌هایی از جمله انطباق و پذیرش بیمار، سهولت و راحتی کاربرد، بهبود فراهمی زیستی دارو، پاسخ فیزیولوژیکی و دارویی بهتر و حداقل سمیت سیستمیک است.

ترکیبات و مواد موثره دارویی می‌توانند از سه مسیر به داخل پوست نفوذ کنند: ۱- مسیر درون سلولی (Transcellular)، ۲- مسیر بین سلولی (Intercellular) که رایج‌ترین مسیر نفوذ مواد موثره می‌باشد، ۳- مسیر عبور از میان ضمامم پوست (Transappendgeal) که راه انتقال مواد موثره از طریق غدد عرقی، فولیکول‌های مو و غدد سبابه است (۹).

نانوتکنولوژی

نانوتکنولوژی به عنوان علم و فناوری مورد استفاده برای توسعه یا دستکاری ذرات در محدوده ۱ تا ۱۰۰ نانومتر در نظر گرفته می‌شود. تقریباً ۴۰ سال از ورود نانوتکنولوژی به حوزه لوازم آرایشی، محصولات بهداشتی و محصولات پوستی می‌گذرد (۱۰). استفاده از نانوذرات در حوزه‌های مختلف در سال‌های اخیر به شدت مورد توجه قرار گرفته‌اند. این فناوری‌های نوین با ابعاد بسیار کوچک خود، توانسته‌اند در صنایع مختلف تغییرات

بزرگ‌ترین ارگان منفرد بدن است که به‌طور معمول ۱۵ الی ۲۰ درصد وزن بدن را تشکیل می‌دهد. پوست به‌عنوان سد اولیه بدن در برابر نفوذ عوامل بیماری‌زا، اشعه ماوراء بنفش، مواد شیمیایی و آسیب‌های مکانیکی عمل می‌کند. هم‌چنین در کنترل دمای بدن و حفظ مایعات بدن نقش دارد. پوست از سه لایه اصلی تشکیل شده است: اپیدرم (Epidermis)، درم (Dermis) و هیپودرم (Hypodermis) اپیدرم لایه بالایی و قابل مشاهده پوست است که فاقد رگ‌های خونی بوده و به‌طور مداوم در حال تجدید است. درم ۹۰ درصد ضخامت پوست را تشکیل می‌دهد. پروتئین‌ها، نمک‌ها، آب، عروق خونی و لنفاوی، انتهای عصبی، فولیکول‌های مو، غدد چربی و غدد عرق در درم قرار دارند. کلاژن، الاستین و اسیدهای لورونیک که از اجزای اصلی درم هستند، به ایجاد پوستی انعطاف‌پذیر، صاف و الاستیک کمک می‌کنند. استحکام پوست به کلاژن بستگی دارد. خاصیت ارتجاعی پوست توسط الاستین حفظ می‌شود. هیپودرم، عمیق‌ترین لایه پوست به‌عنوان منبع انرژی ذخیره‌ای عمل می‌کند و از پوست محافظت می‌کند این لایه عمدتاً از سلول‌های چربی، که به آن‌ها آدیپوسیت گفته می‌شود، تشکیل شده است (۱-۳).

بحث

پیری پوست

با افزایش سن، تکثیر سلول‌ها در لایه پایه کاهش می‌یابد. سپس اپیدرم نازک‌تر می‌شود و سطح تماس بین درم و اپیدرم کاهش می‌یابد و در نتیجه سطح تبادل کوچک‌تری برای تغذیه اپیدرم ایجاد می‌شود و توانایی تکثیر سلول‌های پایه ضعیف‌تر می‌شود. در واقع با پیر شدن پوست، روند طبیعی که به حفظ ویژگی‌های جوانی مانند استحکام، صافی و درخشندگی کمک می‌کنند، آرام می‌شود. فرایند پیری پوست آهسته و غیرقابل برگشت است و توسط عوامل درونی و بیرونی ایجاد می‌گردد

چشمگیری را به ارمغان آورند. صنایع آرایشی-بهداشتی نیز از این پیشرفت‌ها و نوآوری‌ها بهره‌برداري کرده و به کاربردهای موثری از نانو تکنولوژی دست یافته‌اند (۱۱).

صنایع آرایشی و بهداشتی با هدف بهبود زیبایی و بهداشت فرد، همواره در جستجوی روش‌ها و محصولات نوآورانه و کارآمد بوده‌اند. با ورود نانو تکنولوژی و نانوذرات به این صنایع، امکانات بیش‌تری در اختیار محققان قرار گرفته است. نانوذرات به دلیل اندازه بسیار کوچک خود، قابلیت نفوذ عمیق‌تر و تعامل با سطوح مختلف را دارا هستند. این ویژگی به تولید محصولات با اثربخشی بالا کمک می‌کند. با نانو تکنولوژی، محققان و تولیدکنندگان قادر به طراحی محصولات هستند که قابلیت نفوذ عمقی در پوست و مو، تأمین تغذیه و حفاظت از آن‌ها را داشته و هم‌چنین عوامل مفیدی را در محل تماس با پوست ترکیب و آزاد سازند. در این بستر، لوسیون‌ها، کرم‌های ضد آفتاب، لاک ناخن و سایر محصولات آرایشی-بهداشتی، خواصی نظیر ضد عفونی کننده، ضد آب و ضد لک را در بر دارند (۱۲). با وجود تمامی فوایدی که استفاده از نانوذرات در صنایع آرایشی-بهداشتی به همراه دارد، لازم است به جنبه‌های ایمنی و اثربخشی این مواد نیز توجه شود (۱۳). با اندازه بسیار کوچک نانوذرات، خطر جذب مواد مضر توسط پوست و سایر بافت‌های بدن به شدت کاهش می‌یابد.

- محصولات آرایشی-بهداشتی

در سال ۲۰۱۸ سازمان غذا و داروی آمریکا Food And Drug Administration (FDA) لوازم آرایشی را اینگونه تعریف کرده است: ترکیباتی که برای استفاده روی بدن انسان یا هر قسمت از آن برای پاکسازی، زیباسازی، ارتقای جذابیت یا تغییر ظاهر در نظر گرفته شده است (۱۴). به‌طور کلی، لوازم آرایشی به‌عنوان محصولی تعریف می‌شود که دارای تقویت ظاهر پوست، زیبایی و تشدید پاکسازی است و از دیرباز مورد استفاده بشر بوده است (۱۵). لوازم آرایشی شامل تعدادی از محصولات

شامل: کرم‌ها، لوسیون‌ها، پمادها، ژل‌ها، امولسیون‌ها، اسپری‌ها و ... است (۱۶، ۱۷). این محصولات حاوی اجزا یا مواد مغذی هستند که توانایی ارتقای سلامت پوست، مو و ناخن‌ها را دارند و ممکن است شامل ویتامین‌ها، مواد معدنی، عصاره‌های گیاهی و آنتی‌اکسیدان‌ها باشند (۱۸، ۱۹).

طبق تعریف رسمی اتحادیه اروپا نانو مواد در لوازم آرایشی به صورت "یک ماده نامحلول، زیست سازگار و سنتزی با یک یا چند بعد خارجی، یا یک ساختار داخلی، در مقیاس ۱ تا ۱۰۰ نانومتر" تعریف می‌شود (۲۰). اندازه، مورفولوژی، ویژگی‌های سطح، ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نانو مواد به همراه میزان بارگذاری دارو و آرایش لایه‌ای آن‌ها، بر همکنش‌های بین نانو مواد و پوست را برای مسیر تحویل اجزای آن‌ها مشخص می‌کند (۲۱، ۲۲). نانو مواد به‌طور وسیعی در کرم‌های ضد چروک و پیری، ضد آفتاب، مرطوب کننده، سفید کننده، شامپوها، نرم کننده‌ها و سرم‌ها استفاده می‌شوند (۱۶).

پیشرفت‌های اخیر فناوری نانو که با افزایش تقاضای مصرف کنندگان در مورد زیبایی همراه شده است، به دنبال لوازم آرایشی نوآورانه است. لوازم آرایشی نانو، به عنوان یک فرمول آرایشی که با نانو تکنولوژی به عنوان سیستم دارورسانی ترکیب شده است، برای ارتقای عملکرد و بهبود اجزای زیست فعال معرفی می‌شود (۲۳). این رویکرد باعث می‌شود تا نانوذرات کوچکتری از مواد آرایشی تشکیل شود که می‌توانند دارای اجزای فعال باشند که به راحتی روی پوست جذب می‌شوند، آسیب را به راحتی ترمیم می‌کنند و کارایی محصول را ارتقا می‌دهند. کیفیت و عملکرد لوازم آرایشی با ترکیب اجزای زیست فعال در فرمولاسیون لوازم آرایشی با نانوحامل‌های جدید افزایش یافته است (۲۴، ۲۵). ادغام نانوذرات و استفاده از نانوحامل‌ها در این محصولات مزایای متعددی را به همراه دارد که نشان‌دهنده بهبود قابل توجهی در حلالیت و پایداری است که منجر به عملکرد برتر می‌شود (۲۶). مطالعات اخیر نشان می‌دهند که نانوحامل‌ها می‌توانند به‌طور موثری نفوذ اجزای

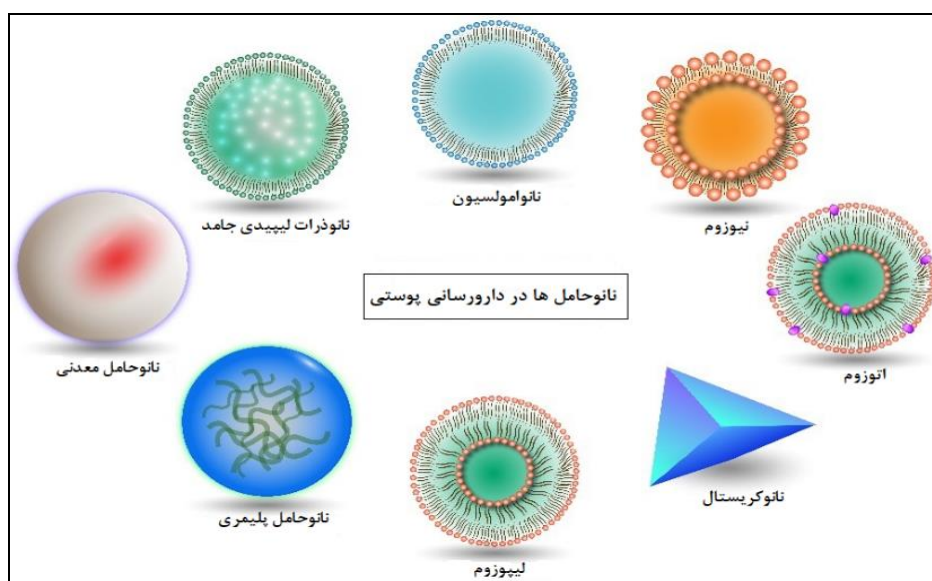
این تکنولوژی می‌تواند بهبودهای چشمگیری در استحکام و پایداری محصولات ایجاد کند، که این ویژگی‌ها مهم‌ترین عوامل در مورد پذیرش مصرف‌کنندگان و ماندگاری محصولات در بازار هستند. به‌طور کلی، این تحقیقات نقش بسزایی در توسعه محصولات پوستی کارآمد و موثر بازی می‌کنند و می‌توانند اساسی برای پیشرفت صنعت آرایشی و بهداشتی در آینده باشند (۳۰).

نانوذرات لیپیدی

نانوذرات لیپیدی حامل‌های کلوییدی با اندازه ۵۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر هستند که از لیپیدهای زیستی که در فاز آبی پراکنده شده‌اند، تشکیل می‌شوند (۳۲). نانوذرات لیپیدی مزایایی از جمله امکان تولید در مقیاس بزرگ، امکان ترکیب داروهای آبدوست و چربی‌دوست، فراهمی زیستی بالای داروهای بارگذاری شده و سمیت کم را نشان می‌دهند (۳۳). اندازه کوچک این نانوذرات سبب افزایش تماس با لایه شاخی پوست می‌شود که سبب افزایش نفوذپذیری مواد از طریق پوست می‌شود (۳۴). نانوذرات لیپیدی جامد حامل‌های مناسبی برای کاربرد در محصولات مراقبت از پوست هستند و در کرم‌های ضد آفتاب، کرم‌های مرطوب‌کننده و محصولات ضدچروک یافت می‌شوند (۲۳).

آرایشی-بهداشتی را از طریق لایه شاخی پوست تقویت کنند و به‌طور موثری پایداری اجزای فعال موجود در فرآورده‌های آرایشی-بهداشتی را افزایش دهند (۲۳-۲۸، ۲۶). هم‌چنین نانوحامل‌ها سبب رهایش کنترل شده، انتشار طولانی مدت، بهبود سازگاری زیستی اجزا و افزایش اثربخشی می‌شوند و عوارض جانبی را کاهش می‌دهند (۲۳). نانوامولسیون‌ها، لیپوزوم‌ها، نانوذرات لیپیدی، اتوزوم‌ها، نیوزوم‌ها، ترانسفروزوم‌ها، نانو کریستال‌ها، نانوحامل‌های پلیمری و معدنی از انواع نانوحامل‌های مورد استفاده در دارورسانی پوستی فرآورده‌های آرایشی-بهداشتی هستند (تصویر شماره ۱) (۲۹، ۳۰).

مطالعه در زمینه استفاده از نانوحامل‌های لیپیدی در محصولات ضدچروک نشان می‌دهد که این فناوری می‌تواند ابزاری مؤثر برای بهبود عملکرد و کارایی محصولات ضدچروک باشد. با افزایش اندازه نانوذرات، سطح این حامل‌ها افزایش می‌یابد که باعث افزایش جذب و تسریع جذب مواد موثره در پوست می‌شود. علاوه بر این، نانوحامل‌های لیپیدی قابلیت حمل و انتقال مواد فعال به‌صورت هدفمند و دقیق به بافت‌های عمیق‌تر پوست را دارند که این امر منجر به کاهش عوارض جانبی و افزایش کارایی محصولات می‌شود. هم‌چنین،



تصویر شماره ۱: انواع نانوحامل‌ها در دارورسانی پوستی (۳۱)

میوه‌های نخل (*Elaeis guineensis*) حاوی آنتی‌اکسیدان‌هایی هستند که می‌توانند به عنوان عوامل مراقبت از پوست استفاده شوند. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۲ توسط Sawatdee و همکارانش انجام گرفت، یک کرم آرایشی حاوی عصاره میوه نخل، مملو از نانوذرات لیپیدی جامد (SLNs) تولید شد و کارایی آن مورد ارزیابی قرار گرفت. به‌طور کلی، نتایج نشان داد که هیدراسیون پوست، خاصیت ارتجاعی پوست و شاخص ملانین در مقایسه با داده‌های پایه، پس از ۳۰ روز بهبود یافته است. بنابراین، کرم‌های صورت روز و شب فرموله شده، پوست را مرطوب، چین و چروک را کاهش داده و خاصیت ارتجاعی آن را افزایش داد (۳۵). Chen و همکاران در سال ۲۰۱۷ رسوراترول، ویتامین E و ای‌پی‌گال کاتچین گالات (EGCG) که همگی آنتی‌اکسیدان‌های قوی شناخته شده برای محافظت از پوست هستند را به‌صورت نانوذرات لیپیدی فرموله کردند. هدف از این کار ارزیابی اثربخشی نانوذرات لیپیدی به‌عنوان حامل‌های بالقوه برای عوامل فعال سلامت پوست با ارزیابی توانایی آن‌ها برای محافظت، رهاسازی و رساندن مواد فعال به محل مورد نظرشان بود. نتایج کلی نشان داد که نانوذرات لیپیدی حامل‌های امیدوارکننده‌ای برای تحویل رسوراترول و ویتامین E و EGCG هستند تا فواید آنتی‌اکسیدانی طولانی مدتی را برای پوست فراهم کنند (۳۶).

- لیپوزوم‌ها

لیپوزوم‌ها یکی از متداول‌ترین سیستم‌های دارورسانی برای اهداف پوستی هستند. لیپوزوم‌ها وزیکول‌های دولایه لیپیدی کروی شکل هستند که در آن یک لایه دوتایی چربی دوست بین دو لایه آبدوست قرار می‌گیرد. جزء اصلی لیپوزوم‌ها فسفاتیدیل کولین است اما چندین لیپید دیگر به‌عنوان مثال گلیسروفسفولیپیدها، گلیسرولیپیدها، اسفنگولیپیدها، سرامید و کلسترول را می‌توان در ترکیب آن‌ها گنجانید. کلسترول

معمولاً برای افزایش سفتی وزیکول‌ها و کارایی کپسوله‌سازی آن‌ها استفاده می‌شود (۳۸،۳۷). لیپوزوم‌ها از لحاظ ساختار و ترکیب شبیه به لایه شاخی پوست هستند و به دلیل داشتن اجزای آبدوست و آبگریز قادر به نفوذ به لیپیدهای بین سلولی در لایه‌های شاخی هستند (۴۰،۳۹). عملکرد لیپوزوم‌ها به اندازه، تعداد لایه‌ها، شکل و بار سطحی آن‌ها بستگی دارد. بنابراین برآورد و مشخص کردن این ویژگی‌ها برای کاربرد بالینی و هم‌چنین در تعیین نیمه عمر آن‌ها ضروری است و بسته به ساختار محفظه و لایه‌بندی لیپوزوم‌ها را می‌توان به عنوان وزیکول‌های تک لایه (ULVs)، وزیکول‌های اولیگولایه (OLVs)، وزیکول‌های چند لایه (MLVs) و لیپوزوم‌های چندلایه‌ای (MVLs) طبقه‌بندی کرد (۴۲،۴۱).

لیپوزوم‌ها را می‌توان از نظر عملکرد و مکانیسم انتقال درون سلولی به چند نوع طبقه‌بندی کرد:

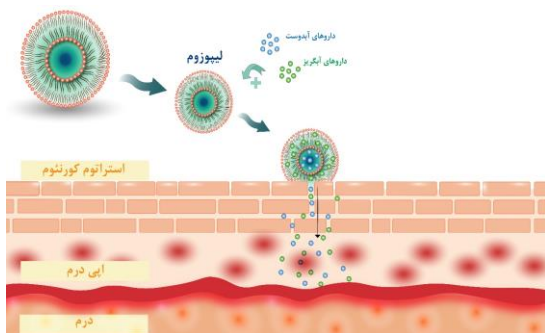
۱) لیپوزوم‌های معمولی (Conventional Liposomes): این لیپوزوم‌ها از فسفولیپیدهای طبیعی یا مصنوعی با یا بدون کلسترول به عنوان یک لیپوزوم نسل اول سنتز می‌شوند.

۲) لیپوزوم‌های باردار (Charged Liposomes): لیپوزوم‌های باردار در طول ذخیره‌سازی پایداری لیپوزومی بالاتری را نشان می‌دهند. لیپوزوم‌های کاتیونی به دلیل توانایی آن‌ها در محصور کردن موفقیت‌آمیز اسیدهای نوکلئیک توسط جاذبه‌های الکترواستاتیکی در ژن‌درمانی استفاده می‌شوند.

۳) لیپوزوم‌های تثبیت شده پنهان (Stealth stabilized liposomes): این لیپوزوم‌های نسل دوم با تزئین سطح با پلیمرهای مصنوعی، گلیکوپروتئین‌ها، پلی ساکاریدها یا لیگاندهای گیرنده خاص برای دستیابی به توزیع باریک و تجمع در محل مورد نظر مشخص می‌شوند. لیپوزوم‌های پگیله شده (PEGylated Liposomes) نمونه‌ای از لیپوزوم‌های این دسته هستند.

۴) لیپوزوم‌های پاسخ‌دهنده به محرک‌ها (Stimuli-responsive liposomes): آن‌ها سیستم‌های

دهد، محتوای آب لایه شاخی را بهبود بخشد و نفوذ دارو را تقویت کند (۳۷). لیپوزوم‌های تک‌لایه کوچک ظرفیت نفوذ پوست بیش‌تری نسبت به لیپوزوم‌های بزرگ‌تر دارند. علاوه بر این لیپوزوم‌های چندلایه می‌توانند لایه‌های خارجی را در طول نفوذ از بین ببرند و نفوذ وزیکول‌های کوچک‌تر با اندازه متوسط را تسهیل می‌کنند (تصویر شماره ۲).



تصویر شماره ۲: مکانیسم عبور و تاثیر نانولیپوزوم‌ها در پوست. این وزیکول‌ها می‌توانند به عنوان حامل برای ترکیبات آبدوست و آبریز عمل کنند و با پدیده همجوشی، ترکیبات را به لایه‌های عمقی پوست برسانند (۳۷).

به دلیل ماهیت آمفی‌فیلیک لیپوزوم‌ها، می‌توان از آنها به عنوان یک سیستم حامل لوازم آرایشی آبدوست و چربی‌دوست استفاده کرد. فرمولاسیون لیپوزومی از دارو یا ترکیبات فعال در برابر محیط خارجی محافظت می‌کند و ماندگاری و پایداری شیمیایی فرمولاسیون‌ها را افزایش می‌دهند. لیپوزوم‌ها نفوذ دارو را از طریق جذب وزیکول و/یا همجوشی بر روی سطح پوست و از طریق تعامل لیپید لیپوزوم‌ها با لایه شاخی افزایش می‌دهند. همچنین، لیپوزوم‌ها فراهمی‌زیستی را افزایش می‌دهند و فرمولاسیون‌های لیپوزومی موضعی ممکن است جذب فعال را در اپیدرم و درم افزایش داده و کلیرانس سیستمیک را کاهش دهند. این نوع نانوسیستم‌ها برای ارائه در عطرها در ضد تعریق‌ها، اسپری‌های بدن، دئودرانت‌ها و هم‌چنین در کرم‌های ضدپیری، مرطوب‌کننده‌ها، ضدآفتاب و درمان ریزش مو به کار می‌روند (۲۶).

لیپوزومی هوشمندی هستند که آزادسازی سریع بار دارویی خود را بر اساس محرک‌های فیزیکوشیمیایی یا بیوشیمیایی، مانند pH، دما، غلظت آنزیم‌ها، امواج فراصوت، میدان‌های الکتریکی یا مغناطیسی نشان می‌دهند.

۵) ایمونولیپوزوم‌ها (Immunoliposomes): این لیپوزوم‌ها حاوی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال یا قطعات آنها با فسفولیپیدها هستند. در برخی موارد، آنتی‌ژن‌ها در غشای لیپوزوم‌ها قرار می‌گیرند یا برای تقویت پاسخ ایمنی به هسته داخلی لیپوزوم وارد می‌شوند.

۶) لیپوزوم‌های هدفمند فعال (Active-targeted Liposomes): لیپوزوم‌های هدفمند فعال، لیپوزوم‌های نسل سوم را نشان می‌دهند. هدف‌گیری فعال لیپوزوم‌ها، گزینش‌پذیری تعامل لیپوزوم با سلول‌های بیمار را افزایش می‌دهد و باعث ایجاد اندوسیتوز با واسطه گیرنده لیپوزوم می‌شود (۴۴،۴۳).

مطالعات متعددی در مورد ترکیب، آماده‌سازی و خصوصیات لیپوزوم‌ها منتشر شده است. تقریباً تمام تکنیک‌ها شامل انحلال فسفولیپیدها در یک حلال آلی و حذف حلال آلی در مراحل بعدی است. بلوک‌های سازنده لیپوزوم‌ها فسفولیپیدها و/یا کلسترول هستند. فرآیندهای تولید متداول شامل هیدراتاسیون لایه نازک، تزریق حلال، تبخیر فاز معکوس است (۴۵).

- مکانیسم تاثیر نانولیپوزوم‌ها در پوست

نانولیپوزوم‌ها وزیکول‌های دو لایه لیپیدی هستند و از لحاظ ساختار و ترکیب شبیه به لایه شاخی پوست هستند و مواد را می‌توانند به صورت همجوشی به محل مورد نظر در پوست برسانند (۴۶). لیپوزوم‌ها با بهبود قابل توجه هیدراتاسیون لایه شاخی پوست می‌توانند آرایش و ساختار قسمت آبریز در دولایه لیپیدی لایه شاخی پوست را تغییر دهند تا داروها بتوانند به راحتی به لایه شاخی پوست نفوذ کنند. ترکیب لیپید موجود در لیپوزوم‌ها هم‌چنین یک لایه لیپیدی روی سطح پوست ایجاد می‌کند که می‌تواند از دست دادن رطوبت پوست را کاهش

ویتامین D3 یک ماده محافظ پوست موثر برای جلوگیری از پیری پوست است. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۹ توسط Bi و همکاران انجام شد، لیپوزوم‌ها به عنوان یک حامل برای رساندن آن برای بهبود پایداری و افزایش اثر درمانی ویتامین استفاده شدند. پایداری لیپوزوم‌های ویتامین D3، میانگین نفوذ تجمعی و حفظ ویتامین در پوست مورد ارزیابی قرار گرفت و با ویتامین آزاد مقایسه شد. این لیپوزوم‌ها می‌توانند مورفولوژی سطح پوست را در مدل پیری نوری ترمیم کنند و تولید الیف کلاژن جدید را تقویت کنند (۴).

دانه‌های سبز قهوه منبع غنی پلی‌فنول‌ها هستند که از آسیب اکسیداتیو پوست جلوگیری می‌کنند. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۱ توسط Malliya و همکارانش انجام گرفت، لیپوزوم‌ها به عنوان حامل دارویی برای افزایش نفوذپذیری پوستی پلی‌فنل‌ها برای تجویز موضعی فرموله شدند. وزیکول‌های چند لایه با استفاده از روش هیدراسیون لایه نازک تهیه شدند و لیپوزوم‌های تهیه شده دارای راندمان کپسولاسیون و پایداری فیزیکی خوب بودند. از این رو لیپوزوم‌های حاوی عصاره دانه‌های قهوه سبز را می‌توان به عنوان یک حامل موثر برای تحویل موضعی با پتانسیل ضدپیری در نظر گرفت (۴۷). رزمارینیک اسید به‌طور گسترده‌ای به عنوان یک آنتی‌اکسیدان با عمل به‌عنوان پاک‌کننده رادیکال‌های آزاد استفاده می‌شود و در جلوگیری از تشکیل پراکسیدهای لیپیدی که توسط اشعه UV و عوامل خارجی فیزیکی و شیمیایی در زمینه آرایشی ایجاد می‌شود، موثر است. هدف از مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۹ توسط Yücel و همکارانش انجام شد، ارزیابی اثربخشی لیپوزوم‌های بارگذاری شده با اسید رزمارینیک (RA) در پوست بود. نتایج نشان داد که لیپوزوم‌ها می‌توانند اثر آنتی‌اکسیدانی، آنتی‌کلاژناز و آنتی‌الاستاز را به‌طور قابل ملاحظه‌ای نشان دهند. لیپوزوم‌ها باعث افزایش نفوذ رزمارینیک اسید به پوست شدند. این لیپوزوم‌های حاوی رزمارینیک اسید ممکن است برای محافظت از پوست در برابر رادیکال‌های

آزاد، کاهش چین و چروک و کاهش سرعت پیری پوست با کاربردهای ترانس‌درمال مفید باشند (۴۸).

مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۰ توسط Luo و همکارانش با هدف توسعه نانولیپوزوم‌هایی که چندین پپتید فعال زیستی را کد می‌کنند برای دستیابی به اثرات ضد پیری بهبود یافته در پوست انسان، انجام شد. نانولیپوزوم‌ها به طور همزمان با کارنوزین، پالمیتول تری پپتید-۵ و استیل هگزاپپتید-۳ برای تحویل موضعی بارگذاری شدند. فرمولاسیون لیپوزومی حاوی سه ترکیب دارای توزیع اندازه باریک بودند و راندمان کپسولاسیون بالا، ظرفیت بارگذاری بالا را نشان دادند. نتایج نشان می‌دهد که بارگذاری ترکیبی از پپتیدهای فعال زیستی در نانولیپوزوم‌ها یک استراتژی امیدوارکننده برای افزایش کارایی تحویل موضعی و اثر ضدپیری است (۴۹).

مورین، یک پلی‌فنول با خواص دارویی بسیاری از جمله آنتی‌اکسیدان، ضدالتهاب و محافظت از نور است. با این حال، حلالیت آبی ضعیف مورین کاربرد آن را در داروسازی محدود می‌کند. مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۲ توسط Tran و همکارانش با هدف کپسوله کردن مورین در وزیکول‌های لیپوزومی برای بهبود حلالیت در آب و نفوذ پوست انجام شد. نتایج نشان داد که مورین یک جاذب رادیکال قوی (DPPH(2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) است و توانایی مهار ROS (reactive oxygen species) قابل توجهی را نشان داد. هم‌چنین از کراتینوسیت‌ها در برابر ذرات معلق محافظت کرد. از این‌رو، مورین یک کاندید مورد توجه برای بسیاری از محصولات ضدپیری است (۵۰).

اپی‌گالو کاتچین گالات (EGCG) و کوئرستین پلی‌فنول‌های طبیعی هستند که در رژیم غذایی انسان فراوان هستند. این دو پلی‌فنل با موفقیت در یک سیستم لیپوزومی همگن و پایدار در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۸ توسط Liu و همکارانش انجام شد، کپسوله شدند. جالب توجه است که اثر آنتی‌اکسیدانی هم‌افزای دو پلی‌فنل مشاهده شد. این نشان داد که تحویل همزمان EGCG و کوئرستین

روانه بازار کرد (۵۴). سرم C-Vit Facial Serum خاصیت آبرسانی دارد و سنتز کلاژن را تقویت می کند، خاصیت ارتجاعی و استحکام پوست را افزایش می دهد و هم چنین سبب از بین رفتن چین و چروک های ریز پوست می شود. لوسیون صورت و گردن Clinicians Complex Liposome یک فرمول غنی و مرطوب کننده است که از سیستم تحویل لیپوزوم برای رساندن ویتامین E، اسید هیالورونیک، روغن آفتابگردان و آلتوتوین در عمق پوست استفاده می کند (۵۳). سایر محصولات در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

- ترانسفرزوم ها

ترانسفرزوم ها حامل های وزیکولی مبتنی بر چربی هستند که در مقایسه با وزیکول ها تک لایه، دولایه لیپیدی سفت و سخت (لیپوزوم) یا سورفکتانت غیر یونی (نیوزوم)، فوق العاده تغییر شکل پذیر هستند. اگر چه سازماندهی اولیه به طور کلی شبیه به لیپوزوم است، اما ترانسفرزوم با غشای مصنوعی نرم تر، تغییر شکل پذیری و قابل تنظیم بهتری که دارد، متفاوت است. ترانسفرزوم ها به دلیل تبخیر آب از طریق ایجاد شیب اسمزی به لایه شاخی یا از طریق داخل سلولی یا از طریق بین سلولی نفوذ می کنند. ترانسفرزوم ها از چهار عنصر کلیدی تشکیل شده اند: ۱) فسفولیپیدها (مانند فسفاتیدیل کولین)، ۲) یک فعال کننده سطح مانند (یک سورفاکتانت یا نمک صفاوی در محدوده ۱۰ تا ۲۵ درصد سدیم کولات، توین ۲۰ و ۸۰ اسپان ۶۰، دی پتاسیم گلیسیریزینات و ...)، ۳) اتانول در درصد های کم، معمولاً زیر ۱۰ درصد و ۴) آب (۶۱).

یک رویکرد جذاب برای بهبود عملکرد آن ها برای گسترش کاربرد آن ها در صنایع آرایشی - بهداشتی و دارویی است (۵۱). در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۷ توسط Dag و همکارانش انجام شد، عصاره چای سبز برای افزایش فراهمی زیستی و پایداری کاتچین ها با محافظت همزمان از خواص عملکردی آن ها در لیپوزوم ها کپسوله شد. نتایج نشان می دهد که عصاره چای سبز یک منبع بالقوه آنتی اکسیدان است. کپسوله سازی عصاره چای سبز در لیپوزوم ها نشان داده است که عصاره چای سبز تکنیک امیدوارکننده برای محافظت از خاصیت آنتی اکسیدانی آن است و می تواند به عنوان یک عامل موثر در فرمولاسیون های ضد پیری به کار رود (۵۲).

آسکوربیک اسید (AA) به دلیل خاصیت آنتی اکسیدانی و توانایی در افزایش سنتز کلاژن به طور گسترده در فرمولاسیون های آرایشی استفاده می شود. در مطالعه ای در سال ۲۰۱۹ که توسط Maione-Silva و همکارانش انجام گرفت، آسکوربیک اسید را در لیپوزوم های دارای بار منفی کپسوله کردند. مطالعات اثربخشی آزمایشگاهی نشان داد که کپسوله کردن آسکوربیک اسید در این لیپوزوم ها منجر به افزایش اثربخشی سنتز کلاژن نوع I توسط فیرو بلاست ها و بازسازی آسیب های ناشی از UVA در کراتینوسیت ها می شود. این فرمول هم چنین ثبات و اثربخشی آسکوربیک اسید را افزایش داد (۵۳). فرمولاسیون های مختلفی از لیپوزوم ها در کرم های ضد پیری و چروک وجود دارد. بسیاری از این محصولات تجاری سازی شده است و در بازار وجود دارد. اولین فرآورده لیپوزومی ضد پیری را در سال ۱۹۸۶ Christian Dior

جدول شماره ۱: فرآورده های لیپوزومی ضد پیری موجود در بازار

نام تجاری	شرکت سازنده	ماده فعال کپسوله شده در لیپوزوم	رفرنس
Capture Totale	Christian Dior	-	(۵۶،۵۵،۲۳)
Revosome ACE Plus	Rovi Cosmetics International GmbH	کوآتریم Q10، ویتامین ها (A,C,E) و عصاره چای سبز	(۵۷)
Longevity-C Serum	Setare	ویتامین C	(۵۸)
C-Vit Liposomal Serum	Sesderma	ویتامین C	(۲۶)
Ageless Facelift Cream	I-Wen Naturals	کوآتریم Q10	(۵۷)
Royal Jelly Lift Concentrate	Jafra Cosmetics	ژل رویال	(۵۹)
Liposome Concentrate	Russell Organics	عصاره ها و روغن های طبیعی (آلونه پارادینسیس، رزا داماسینا)	(۲۳)
Liposome Face and Neck Lotion	Clinicians Complex	ویتامین E، اسید هیالورونیک و روغن آفتابگردان	(۵۸)
Active Anti-Aging Face Cream	Perris Swiss Laboratory	توکوترینول	(۶۰)

طبق مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۶ توسط Avadhani و همکارانش انجام شد، ترانسفرزوم‌های حاوی EGCG و اسید هیالورونیک را تهیه و از نظر آماری بهینه‌سازی کردند. هدف از ساخت این فرمولاسیون‌ها، توانایی محافظت از اشعه ماوراء بنفش هر دو ترکیب و همچنین دریافت اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد پیری بود. فرمول ترانسفرزومی بهینه EGCG و HA نفوذ پوستی و رسوب EGCG را نسبت به آنچه با EGCG ساده مشاهده شد، به‌طور قابل توجهی نشان داد (۶۲).

کوآنزیم Q10 یک مولکول آلی طبیعی تولید شده است که به عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدانی از جمله در ضدپیری پوست عمل می‌کند (۶۳). با این حال، سطح آن در بدن در طول افزایش سن کاهش می‌یابد. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۲ توسط Ayunin و همکارانش با هدف ارزیابی استفاده از یک امولژل پروترانسفرزومال برای بهبود تحویل پوست و پایداری CoQ10 انجام شد که حلالیت کم در آب، نفوذپذیری ضعیف و ناپایداری را نشان می‌دهد. علاوه بر این، استفاده موضعی ۲۴ ساعته آن نشان داد که هیچ بشورات پوستی در طول مطالعه مشاهده نشد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که پروترانسفرزوم‌های بارگذاری شده با امولژل، که به عنوان حامل CoQ10 استفاده می‌شوند، فعالیت ضد پیری را با تحریک پوستی پایین افزایش می‌دهند. پیشنهاد ادغام امولژل پروترانسفرزومال در لوازم آرایشی مستلزم مطالعات بیش‌تر به ویژه در مورد تست پذیرش در انسان و تست‌های پایداری برای زمان نگهداری طولانی‌تر است (۶۴).

- اتوزوم‌ها

اتوزوم‌ها وزیکول‌های لیپیدی با غلظت بالایی از اتانول هستند. اتانول آنها رابه حامل‌های کلوییدی نرم با ساختار تک‌لایه یا چندلایه متحدالمرکز دولایه فسفولیپیدی تبدیل می‌کند (۶۵). وزیکول‌های اتوزومی دارای اندازه ذرات کوچک‌تر از لیپوزوم‌های معمولی هستند و به‌علت وجود غلظت بالای اتانول در آن‌ها اندازه

آن‌ها مستقل از غلظت فسفولیپید است (۶۶). غلظت اتانولی بالاتر سبب افزایش نفوذپذیری به پوست می‌شود (۶۷). رزمارینیک اسید (RA) ترکیبی گیاهی است که به عنوان آنتی‌اکسیدان سبب از بین رفتن رادیکال‌های آزاد می‌شود. در مطالعه انجام شده توسط Yücel و همکاران اثربخشی اتوزوم‌های بارگذاری شده با اسید رزمارینیک بر روی پوست ارزیابی شد. فعالیت آنتی‌اکسیدانی و اثرات مهاری فرمولاسیون بر روی آنزیم‌های کلاژناز و الاستاز اندازه‌گیری شد و نتایج نشان داده است که محصور کردن رزمارینیک اسید توسط اتوزوم‌ها فعالیت آنتی‌اکسیدانی، ضد کلاژناز و ضد الاستاز دارد و سبب محافظت از پوست در برابر رادیکال‌های آزاد و کاهش چین و چروک‌های پوست می‌شوند (۶۸).

در یک مطالعه که توسط Sguizzato و همکارانش در سال ۲۰۲۰ انجام گرفت، تولید، شناسایی و محافظت پوستی اتوزوم‌های مبتنی بر فسفاتیدیل کولین به‌عنوان سیستم‌های تحویل از راه پوست برای کوآنزیم Q10 بررسی شد و نتایج مطالعات نشان داد که می‌توان با بارگذاری کوآنزیم Q10 در اتوزوم‌ها، در فیروبلاست‌ها و در اپیدرم بازسازی شده انسان، یک اثر محافظتی پایدار در برابر استرس اکسیداتیو اعمال کرد (۶۸).

- نیوزوم‌ها

نیوزوم‌ها ساختارهای وزیکولی کلوییدی در ابعاد نانو هستند که از خودآرایی سورفکتانت‌های غیریونی در یک محیط آبی تشکیل می‌شوند (۶۶، ۶۹). سورفکتانت‌ها با اصلاح آرایش ساختار سبب افزایش نفوذپذیری آن‌ها می‌شود (۷۰). نیوزوم‌ها زیست تخریب‌پذیر و پایدار هستند (۷۱). اولین فرمولاسیون حاوی نیوزوم در سال ۱۹۷۰ توسط برند L'Oreal ساخته شد. امروزه برخی از محصولات آرایشی و دارویی با نیوزوم‌ها در بازار وجود دارد، مانند کرم‌های ضد چروک، سفید کننده‌های پوست، کرم‌های مرطوب کننده، شامپوهای ترمیم کننده مو و نرم کننده‌ها (۷۲).

ترکیب پلی فنلی الاژیک اسید (EA) استخراج شده از انار دارای قابلیت زیست فعالی در برابر انواع مختلف بیماری‌های مزمن است. پیری پوست یک فرآیند فیزیولوژیکی طولانی‌مدت است که توسط عوامل محیطی زیادی ایجاد می‌شود که مهم‌ترین آن‌ها قرار گرفتن در معرض اشعه ماوراء بنفش خورشید (UV) است. مطالعه‌ای توسط Mohamad و همکاران در سال ۲۰۲۳ با هدف ارزیابی اثرات محافظت از نور EA بر روی رده سلولی فیروبلست پوست انسان HFB4 و بررسی ظرفیت آن برای محافظت از کلاژن در برابر زوال ناشی از UV انجام شد. یافته‌ها نشان داد که نیوزوم‌های پوشیده‌شده با کیتوزان با EA بقای سلولی را بهبود می‌بخشند، ژن‌های Col1A1، TERT و Timp3 را تنظیم می‌کنند و MMP3 را کاهش می‌دهند. بنابراین، نانوذرات حاوی EA آنتی اکسیدان‌های قوی هستند که می‌توانند سطوح کلاژن را حفظ کرده و روند پیری را در پوست انسان کند کنند (۷۳).

مورین یکی از اعضای خانواده فلاونول‌ها، به طور گسترده در پیاز، موریس و جلبک دریایی وجود دارد. در مطالعات قبلی نشان داده شده است که مورین بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را افزایش می‌دهد و همچنین به فعالیت مهارتی تیروزیناز و اکسش نشان داد. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۲ توسط محمدی و همکارانش با هدف توسعه و بهینه‌سازی نیوزوم‌های مورین متشکل از سورفکتانت‌های غیر یونی و ارزیابی محافظت در برابر اشعه ماوراء بنفش و اثر ضد پیری در شرایط آزمایشگاهی انجام شد، نشان داده شده است که نیوزوم حاوی مورین محافظت در برابر نور خورشید و اثرات ضد پیری را ارائه می‌دهد و نشان می‌دهد که می‌توان از آن در محصولات دارویی و آرایشی استفاده کرد (۷۴). برخی از محصولات ضد پیری با استفاده از فناوری نانوحامل‌ها در جدول شماره ۲ فهرست شده‌است که چشم‌انداز کاربرد گسترده فناوری نانوحامل را در زمینه لوازم آرایشی و بهداشتی نشان می‌دهد (۷۵، ۷۶). پوست گسترده‌ترین عضوی

است که تمام سطح بدن را می‌پوشاند. صنعت لوازم آرایشی در سال‌های اخیر به عنوان بازاری که پتانسیل رشد بسیار بالایی دارد، رونق گرفته است. تعداد زیادی از مواد در مقیاس نانو در حال حاضر در فرمول‌بندی‌های لوازم آرایشی استفاده می‌شوند یا برای استفاده در آینده به عنوان سیستم‌های نانو یا نانوحامل‌های جدید برای محصور کردن مواد فعال برای انتقال کارآمد از طریق موانع پوستی توصیه می‌شوند. نانوحامل‌های لیپیدی، سیستم‌های حامل بسیار خوبی برای کاربردهای موضعی هستند. تهیه این سیستم‌های حامل حاوی فرمولاسیون موضعی در آزمایشگاه و هم‌چنین در مقیاس وسیع امکان‌پذیر است. با استفاده از نانوحامل‌های لیپیدی، می‌توان بر برخی محدودیت‌ها مانند نفوذ کم، حلالیت، پایداری، مدت اثر و عوارض جانبی یا هزینه‌های زیاد غلبه کرد و برخی ویژگی‌های دیگر را بهبود داد. در آینده نزدیک، انتظار می‌رود که طیف گسترده‌ای از محصولات حاوی نانوحامل‌های مختلف در بازار لوازم آرایشی و بهداشتی موجود باشد.

- آینده محصولات حاوی نانوحامل‌های لیپیدی در محصولات ضد چروک و پیری پوست

فناوری نانوحامل‌های لیپیدی در کپسوله کردن ترکیبات فعال، پتانسیل بالایی در محصولات ضد پیری و ضد چروک دارد. آن‌ها می‌توانند مواد فعال را به لایه‌ها یا سلول‌های مورد نظر در پوست هدف‌گیری کنند و عملکرد آن‌ها را به حداکثر برسانند. کپسوله‌سازی از تخریب مواد حساس ضد پیری جلوگیری کرده و پایداری و کارایی آن‌ها را تضمین می‌کند.

این محصولات قابلیت ارائه فرمولاسیون‌هایی را دارند که به طور خاص برای مقابله با مشکلات پیری پوستی طراحی شده و ممکن است ترکیبات مختلفی از آنتی اکسیدان‌ها، هیدراته‌کننده‌ها و مواد تحریک‌کننده کلاژن را در خود جای دهند.

جدول شماره ۲: نانوحامل‌های مورد استفاده در محصولات ضدپیری

نوع نانوحامل	نام تجاری	شرکت سازنده	ماده فعال	رفرنس
نانوآمولسیون	Skin Caviar Vital Nanoemulsions A-VC	La Prairie Marie Louise	ویتامین C خالص ویتامین C و A	(۷۷،۵۵)
انوکیسول	Bioperformance Crème Super Régénérante Absolue Collagen Stimulator Factor MAP® Plentitude Revitalift	Lancôme Cosmetochem L'Oréal	گاماایلیولیک اسید ویتامین سی رتینول	(۷۹،۷۸،۵۹)
نانوحامل‌های معدنی	Nano Gold Anti-Aging Lifting Serum Nano Gold Energizing: Cream/Eye Serum Nano Gold 24 Hour Cream Renergie: lift makeup/microlift eye	Nuoderm Chantecaille Joyona International Marketing Lancome	پودر طلا، عصاره‌های گیاهی (دانه قهوه عربیکا)، آکوئه باربادنسیس، دانه کدو تیل، ویتامین‌ها (A، C و E)، هیالورونیک اسید طلا ۲۴ و ابریشم به هم چسبیده، عصاره سلول‌ها بنیادی گیاهی میکروپروتئین‌های ابریشم و نانو ذرات طلا SIO2 - ویتامین E	(۸۰،۷۹،۵۷،۲۳)
نانوذرات لیپیدی	Cutanova Nano Repair Q10 Cream Iope Superval Extra Moist: Softener Regenerations Creme Intensiv NanoLipid Q10 CLR	Dr. Rimpler GmbH Amore Pacific Scholl Chemisches Laboratorium (Dr. Richter)	کوآرتزیم Q10، روغن شاهدانه و ماکادامیا، عصاره ادولیس اسیدهای چرب غیراشباع، امگا ۳ و امگا ۶ روغن دانه ماکادامیا تریئول، روغن آوکادو، اوره و روغن دانه توت سیاه روغن دانه توت سیاه	(۸۱-۸۳)
نیزوم	Niosome + Perfected Age Treatment Antiage Response Cream	Lancome Simply Man Match	پپتید با هیالورونیک اسید و نیاسینامید روغن هسته انار، عصاره مخمر غلیظ و ترکیبی از ریبونوکلوژیدهای مونسفات	(۵۹،۲۳)

آزمایش‌های بالینی دقیقی در مورد مواد آرایشی باید انجام شود. مقررات سختگیرانه‌ای باید در مورد ساخت، ذخیره‌سازی، واردات و بازاریابی مواد آرایشی و نانوذرات گنجانده شده در آن اعمال شود. هم‌چنین، آگاهی در میان مصرف‌کنندگان نیز می‌تواند با ایجاد امکان انتخاب آگاهانه محصولات به بهبود این وضعیت کمک کند.

سپاسگزاری

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی مازندران با کد ۱۳۸۱۵ می‌باشد.

References

1. Tiwari N, Osorio- Blanco ER, Sonzogni A, Esporrín-Ubieto D, Wang H, Calderón M. Nanocarriers for skin applications: where do we stand? *Angewandte Chemie International Edition* 2022; 61(3): e202107960.
2. Lopez-Ojeda W, Pandey A, Alhadj M, Oakley AM. Anatomy, skin (integument). *StatPearls* [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
3. Abdo JM, Sopko NA, Milner SM. The applied anatomy of human skin: A model for regeneration. *Wound Medicine* 2020; 28:100179.
4. Bi Y, Xia H, Li L, Lee RJ, Xie J, Liu Z, et al. Liposomal vitamin D3 as an anti-aging agent for the skin. *Pharmaceutics* 2019; 11(7): 311.
5. Ahmed IA, Mikail MA, Zamakshshari N, Abdullah A-SH. Natural anti-aging skincare: role and potential. *Biogerontology* 2020; 21(3): 293-310.
6. Hollmerus S, Yousaf S, Islam Y, Khan I. Isoflavones-Based Liposome Formulations as

- Anti-Aging for Skincare. Novel Approaches in Drug Designing & Development 2018; 3(3).
7. Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability* 2017; 26(1): 37-46.
 8. Zhang S, Duan E. Fighting against skin aging: the way from bench to bedside. *Cell Transplant* 2018; 27(5): 729-738.
 9. Bolzinger M-A, Briançon S, Pelletier J, Chevalier Y. Penetration of drugs through skin, a complex rate-controlling membrane. *Current opinion in colloid & interface science* 2012; 17(3): 156-165.
 10. Aziz ZAA, Mohd-Nasir H, Ahmad A, Mohd. Setapar SH, Peng WL, Chuo SC, et al. Role of nanotechnology for design and development of cosmeceutical: application in makeup and skin care. *Front Chem* 2019; 7: 739.
 11. Gupta V, Mohapatra S, Mishra H, Farooq U, Kumar K, Ansari MJ, et al. Nanotechnology in cosmetics and cosmeceuticals—a review of latest advancements. *Gels* 2022; 8(3): 173.
 12. Effiong DE, Uwah TO, Jumbo EU, Akpabio AE. Nanotechnology in cosmetics: basics, current trends and safety concerns—A review. *Advances in nanoparticles* 2019; 9(1): 1-22.
 13. Souto EB, Fernandes AR, Martins-Gomes C, Coutinho TE, Durazzo A, Lucarini M, et al. Nanomaterials for skin delivery of cosmeceuticals and pharmaceuticals. *Appl Sci* 2020; 10(5): 1594.
 14. Is it a of Cosmetics, a drug, or both?(Or is it soap?). *Plast Surg Nurs* 2008; 28(4): 195-197.
 15. Gautam A, Singh D, Vijayaraghavan R. Dermal exposure of nanoparticles: an understanding. *Journal of Cell and Tissue Research* 2011; 11(1): 2703-2708.
 16. Ahmad U, Ahmad Z, Khan AA, Akhtar J, Singh SP, Ahmad FJ. Strategies in development and delivery of nanotechnology based cosmetic products. *Drug ReS* 2018; 68(10): 545-552.
 17. Kligman AM. Cosmetics: a dermatologist looks to the future: promises and problems. *Dermatol Clin* 2000; 18(4): 699-709.
 18. Ahsan H. The biomolecules of beauty: Biochemical pharmacology and immunotoxicology of cosmeceuticals. *J Immunoassay Immunochem* 2019; 40(1): 91-108.
 19. Ruocco N, Costantini S, Guariniello S, Costantini M. Polysaccharides from the marine environment with pharmacological, cosmeceutical and nutraceutical potential. *Molecules* 2016; 21(5): 551.
 20. Fytianos G, Rahdar A, Kyzas GZ. Nanomaterials in cosmetics: Recent updates. *Nanomaterials* 2020; 10(5): 979.
 21. Paudel KS, Milewski M, Swadley CL, Brogden NK, Ghosh P, Stinchcomb AL. Challenges and opportunities in dermal/ transdermal delivery. *Ther Deliv* 2010; 1(1): 109-131.
 22. Akhtari J, Faridnia R, Kalani H, Bastani R, Fakhar M, Rezvan H, et al. Potent in vitro antileishmanial activity of a nanoformulation of cisplatin with carbon nanotubes against *Leishmania major*. *J Global Antimicrob Resist* 2019; 16: 11-16.
 23. Kaul S, Gulati N, Verma D, Mukherjee S, Nagaich U. Role of nanotechnology in cosmeceuticals: a review of recent advances. *J Pharm* 2018; 2018: 3420204.
 24. Singh R, Tiwari S, Tawaniya J. Review on nanotechnology with several aspects. *Int J Res Comput Eng Electron* 2013; 2(3): 1-8.
 25. Asfaram S, Fakhar M, Keighobadi M, Akhtari J. Promising anti-protozoan activities of propolis (bee glue) as natural product: A review. *Acta Parasitol* 2021; 66(1): 1-12.
 26. Santos AC, Morais F, Simões A, Pereira I, Sequeira JA, Pereira-Silva M, et al.

- Nanotechnology for the development of new cosmetic formulations. *Expert Opin Drug Deliv* 2019; 16(4): 313-330.
27. Chariou PL, Ortega-Rivera OA, Steinmetz NF. Nanocarriers for the Delivery of Medical, Veterinary, and Agricultural Active Ingredients. *ACS Nano* 2020; 14(3): 2678-2701.
28. Bilal M, Iqbal HM. New insights on unique features and role of nanostructured materials in cosmetics. *Cosmetics* 2020; 7(2): 24.
29. Scicluna MC, Vella-Zarb L. Evolution of nanocarrier drug-delivery systems and recent advancements in covalent organic framework–drug systems. *ACS Applied Nano Materials* 2020; 3(4): 3097-3115.
30. Asadi P, Mehravaran A, Soltanloo N, Abastabar M, Akhtari J. Nanoliposome-loaded antifungal drugs for dermal administration: A review. *Current Medical Mycology* 2021; 7(1): 71-78.
31. Yuan L, Pan M, Shi K, Hu D, Li Y, Chen Y, et al. Nanocarriers for promoting skin delivery of therapeutic agents. *Applied Materials Today* 2022; 27: 101438.
32. Pandey S, Shaikh F, Gupta A, Tripathi P, Yadav JS. A Recent Update: Solid Lipid Nanoparticles for Effective Drug Delivery. *Adv Pharm Bull* 2022; 12(1): 17-33.
33. Bayón-Cordero L, Alkorta I, Arana L. Application of solid lipid nanoparticles to improve the efficiency of anticancer drugs. *Nanomaterials* 2019; 9(3): 474.
34. Pardeike J, Hommoss A, Müller RH. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *Int J Pharm* 2009; 366(1-2): 170-184.
35. Plyduang T, Atipairin A, Sae Yoon A, Sermkaew N, Sakdiset P, Sawatdee S. Formula Development of Red Palm (*Elaeis guineensis*) Fruit Extract Loaded with Solid Lipid Nanoparticles Containing Creams and Its Anti-Aging Efficacy in Healthy Volunteers. *Cosmetics* 2022; 9(1): 3.
36. Chen J, Wei N, Lopez-Garcia M, Ambrose D, Lee J, Annelin C, et al. Development and evaluation of resveratrol, Vitamin E, and epigallocatechin gallate loaded lipid nanoparticles for skin care applications. *Eur J Pharm Biopharm* 2017; 117: 286-291.
37. Sala M, Diab R, Elaissari A, Fessi H. Lipid nanocarriers as skin drug delivery systems: Properties, mechanisms of skin interactions and medical applications. *Int J Pharm* 2018; 535(1-2): 1-17.
38. Gulati S, Kumar S, Wadhwa R, Lamba S, Batra K. Nanocosmeceuticals: Novel and Advanced Self-Care Materials. *Handbook of Consumer Nanoproducts* 2021: 1-26.
39. Fakhravar Z, Ebrahimnejad P, Daraee H, Akbarzadeh A. Nanoliposomes: Synthesis methods and applications in cosmetics. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2016; 18(3): 174-181.
40. Assadpour S, Shiran MR, Akhtari J. Chitosan coating of anionic liposomes containing sumatriptan succinate: a candidate for nasal administration. *Nanomed J* 2021; 8(2): 132-139.
41. Liu P, Chen G, Zhang J. A review of liposomes as a drug delivery system: current status of approved products, regulatory environments, and future perspectives. *Molecules* 2022; 27(4): 1372.
42. Abbasi H, Kouchak M, Mirveis Z, Hajipour F, Khodarahmi M, Rahbar N, et al. What We Need to Know about Liposomes as Drug Nanocarriers: An Updated Review. *Adv Pharm Bull* 2023; 13(1): 7-23.
43. Nsairat H, Khater D, Sayed U, Odeh F, Al Bawab A, Alshaer W. Liposomes: Structure, composition, types, and clinical applications. *Heliyon* 2022; 8(5): e09394.

44. Andra VVSNL, Pammi S, Bhatraju LVKP, Ruddaraju LK. A comprehensive review on novel liposomal methodologies, commercial formulations, clinical trials and patents. *Bionanoscience* 2022; 12(1): 274-291.
45. Mehravaran A, Nasab MR, Mirahmadi H, Sharifi I, Alijani E, Nikpoor AR, et al. Immunogenicity and protection effects of cationic liposome containing imiquimod adjuvant on leishmaniasis in BALB/c mice. *Iran J Basic Med Sci* 2019; 22(8): 922-931.
46. Zhou H, Luo D, Chen D, Tan X, Bai X, Liu Z, et al. Current Advances of Nanocarrier Technology-Based Active Cosmetic Ingredients for Beauty Applications. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2021; 14: 867-887.
47. Desai J, Mallya R. Development of green coffee beans extract loaded anti-aging liposomal gel. *Indian J Pharm Educ Res* 2021; 55(4): 979-988.
48. Yücel Ç, Şeker Karatoprak G, Değim İT. Anti-aging formulation of rosmarinic acid-loaded ethosomes and liposomes. *Journal of Microencapsulation* 2019; 36(2): 180-191.
49. Han F, Luo D, Qu W, Chen D, Hong Y, Sheng J, et al. Nanoliposomes codelivering bioactive peptides produce enhanced anti-aging effect in human skin. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2020; 57: 101693.
50. Tran HM, Yang CY, Wu TH, Yen FL. Liposomes Encapsulating Morin: Investigation of Physicochemical Properties, Dermal Absorption Improvement and Anti-Aging Activity in PM-Induced Keratinocytes. *Antioxidants* 2022; 11(6): 1183.
51. Chen W, Zou M, Ma X, Lv R, Ding T, Liu D. Co-encapsulation of EGCG and quercetin in liposomes for optimum antioxidant activity. *Journal of Food Science* 2019; 84(1): 111-120.
52. Dag D, Oztop MH. Formation and characterization of green tea extract loaded liposomes. *Journal of Food Science* 2017; 82(2): 463-470.
53. Maione-Silva L, de Castro EG, Nascimento TL, Cintra ER, Moreira LC, Cintra BAS, et al. Ascorbic acid encapsulated into negatively charged liposomes exhibits increased skin permeation, retention and enhances collagen synthesis by fibroblasts. *Scientific Reports* 2019; 9(1): 522.
54. Che Marzuki NH, Wahab RA, Abdul Hamid M. An overview of nanoemulsion: concepts of development and cosmeceutical applications. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 2019; 33(1): 779-797.
55. Dhapte-Pawar V, Kadam S, Saptarsi S, Kenjale PP. Nanocosmeceuticals: Facets and aspects. *Future Science OA* 2020; 6(10): FSO613.
56. Dobke M, Hauch A. Targeting facial aging with nano and regenerative technologies and procedures. *Plast Aesthet Res* 2020; 7: 1.
57. Talegaonkar S, Rai M. *Nanoformulations in human health*: Springer; 2020.
58. Ferraris C, Rimicci C, Garelli S, Ugazio E, Battaglia L. Nanosystems in cosmetic products: A brief overview of functional, market, regulatory and safety concerns. *Pharmaceutics* 2021; 13(9): 1408.
59. Zhou H, Luo D, Chen D, Tan X, Bai X, Liu Z, et al. Current advances of nanocarrier technology-based active cosmetic ingredients for beauty applications. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2021; 14: 867-887.
60. Salvioni L, Morelli L, Ochoa E, Labra M, Fiandra L, Palugan L, et al. The emerging role of nanotechnology in skincare. *Adv Colloid Interface Sci* 2021; 293: 102437.

61. Sapkota R, Dash AK. Liposomes and transferosomes: A breakthrough in topical and transdermal delivery. *Ther Deliv* 2021; 12(2): 145-158.
62. Avadhani KS, Manikkath J, Tiwari M, Chandrasekhar M, Godavarthi A, Vidya SM, et al. Skin delivery of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and hyaluronic acid loaded nano-transferosomes for antioxidant and anti-aging effects in UV radiation induced skin damage. *Drug Deliv* 2017; 24(1): 61-74.
63. Ayunin Q, Miatmoko A, Soeratri W, Erawati T, Susanto J, Legowo D. Improving the anti-aging activity of coenzyme Q10 through protransferosome-loaded emulgel. *Sci Rep* 2022; 12(1): 906.
64. Ayunin Q, Miatmoko A, Soeratri W, Erawati T, Susanto J, Legowo D. Improving the anti-aging activity of coenzyme Q10 through protransferosome-loaded emulgel. *Scientific Reports* 2022; 12(1): 906.
65. Verma P, Pathak K. Therapeutic and cosmeceutical potential of ethosomes: An overview. *J Adv Pharm Technol Res* 2010; 1(3): 274-282.
66. Zeb A, Arif ST, Malik M, Shah FA, Din FU, Qureshi OS, et al. Potential of nanoparticulate carriers for improved drug delivery via skin. *Journal of Pharmaceutical Investigation* 2019; 49(5): 485-517.
67. Aggarwal D, Nautiyal U. Ethosomes: A review. *Int J Pharm Med Res* 2016; 4(4): 354-363.
68. Sguizzato M, Mariani P, Spinozzi F, Benedusi M, Cervellati F, Cortesi R, et al. Ethosomes for coenzyme Q10 cutaneous administration: From design to 3D skin tissue evaluation. *Antioxidants* 2020; 9(6): 485.
69. Kazi KM, Mandal AS, Biswas N, Guha A, Chatterjee S, Behera M, et al. Niosome: A future of targeted drug delivery systems. *J Adv Pharm Technol Res* 2010; 1(4): 374-80.
70. Ramanunny AK, Wadhwa S, Gulati M, Singh SK, Kapoor B, Dureja H, et al. Nanocarriers for treatment of dermatological diseases: Principle, perspective and practices. *Eur J Pharmacol* 2021; 890: 173691.
71. Hameed A, Fatima GR, Malik K, Muqadas A, Fazal-ur-Rehman M. Scope of nanotechnology in cosmetics: dermatology and skin care products. *Journal of Medicinal and Chemical Sciences* 2019; 2(1): 9-16.
72. Mawazi SM, Ann TJ, Widodo RT. Application of niosomes in cosmetics: a systematic review. *Cosmetics* 2022; 9(6): 127.
73. Abd-Elghany AA, Mohamad EA. Chitosan-Coated Niosomes Loaded with Ellagic Acid Present Antiaging Activity in a Skin Cell Line. *ACS Omega* 2023; 8(19): 16620-16629.
74. Mohamadi N, Soltanian S, Raeiszadeh M, Moeinzadeh M, Ohadi M, Sharifi F, et al. Characteristics and in vitro anti skin aging activity and UV radiation protection of morin loaded in niosomes. *J Cosmetic Dermatol* 2022; 21(11): 6326-6335.
75. Starzyk E, Frydrych A, Solyga A. Nanotechnology: does it have a future in cosmetics? *SÖFW-Journal* 2008; 134(6): 46-57.
76. Dahiya A, Romano J. Cosmeceuticals: a review of their use for aging and photoaged skin. *Cosmetic Dermatology* 2006; 19(7): 479-484.
77. Sonawane RO, Deshmukh AS, Mangrue UE, Shinde SA, Mahajan HS. Nanotechnology as a marketing future. *World J Pharm Res* 2020; 9(6): 889-903.
78. Nafisi S, Maibach H. Nanotechnology in cosmetics. *Cosmetic Science and Technology* 2017; 337-369.
79. Raj S, Jose S, Sumod U, Sabitha M. Nanotechnology in cosmetics: Opportunities

- and challenges. *J Pharm Bioallied Sci* 2012; 4(3): 186-193.
80. Lohani A, Verma A, Joshi H, Yadav N, Karki N. Nanotechnology-based cosmeceuticals. *ISRN Dermatol* 2014; 843687.
81. Chauhan A, Chauhan C. Emerging trends of nanotechnology in beauty solutions: A review. *Materials Today: Proceedings*. 2023; 81(1): 1052-1059.
82. Battaglia L, Ugazio E. Lipid nano-and microparticles: an overview of patent-related research. *Journal of Nanomaterials* 2019; 2019(2): 1-22.
83. Montenegro L. Lipid-based nanoparticles as carriers for dermal delivery of antioxidants. *Curr Drug Metab* 2017; 18(5): 469-480.