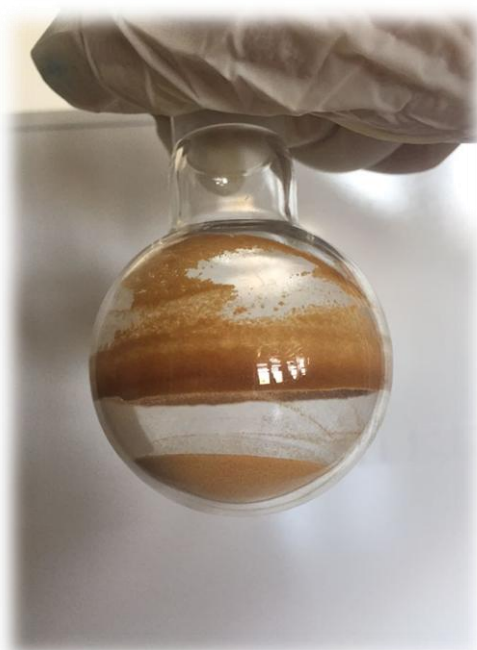




ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ Ι ΧΗΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

Σχεδιασμός και σύνθεση νέων ενώσεων με πιθανή συνδυασμένη φωτοπροστατευτική και αντιοξειδωτική δράση



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΜΗΛΙΑΡΟΝΙΚΟΛΑΚΗ ΜΑΡΙΑΝΘΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ
Δρ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΔΕΤΣΗ
ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΜΠ

ΑΘΗΝΑ, ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2016

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου. Σηματοδοτεί το τέλος στο ταξίδι των γνώσεων και των εμπειριών που απέκτησα στη Σχολή καθώς και την αρχή της επαγγελματικής μου σταδιοδρομίας. Με την ευκαιρία αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω μέσα από την καρδιά μου όσους με βοήθησαν και συνέβαλαν στην περάτωση τους παρούσας διπλωματικής.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα, Δρ. Αναστασία Δέτση, Επίκουρο Καθηγήτρια ΕΜΠ χάρη στην οποία μου δόθηκε η ευκαιρία να ασχοληθώ με την έρευνα και να καταπιαστώ με ένα θέμα το οποίο με ενθουσίασε από την πρώτη στιγμή. Την ευχαριστώ για την αμέριστη εμπιστοσύνη που μου επέδειξε καθώς και για την καθοδήγηση της σε επιστημονικό και ηθικό επίπεδο καθ'όλη την διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Δίχως τις πολύτιμες γνώσεις της, την εμπειρία της και την υποστήριξη της σε καίριες στιγμές η διπλωματική δεν θα είχε ολοκληρωθεί επιτυχώς.

Ευχαριστώ θερμά τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής, την Επίκουρο Καθηγήτρια Σ. Βουγιούκα και το Λέκτορα Φ. Τσόπελα για την κριτική ανάγνωση του κειμένου και την τιμή που μου έκαναν να συμμετάσχουν στην τριμελή εξεταστική επιτροπή.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την Ανδρομάχη Τζάνη, Υποψήφια διδάκτορα του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας ΕΜΠ, μια ικανότατη ερευνήτρια με απίστευτες γνώσεις. Η στενή συνεργασία μας, η άμεση παρέμβαση της σε όλα τα ζητήματα που προέκυπταν τόσο μέσα στο εργαστήριο όσο και κατά την συγγραφή, αποτέλεσαν καταλύτη για την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής.

Θα ήθελα επιπλέον να ευχαριστήσω την Ελένη Καβέτσου, Υποψήφια διδάκτορα του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας ΕΜΠ, καθώς και την Ζαμπία Κατσανεβάκη ΕΕΔΙΠ (ΙΙ) του εργαστηρίου Οργανικής Χημείας του ΕΜΠ, οι οποίες με την προθυμία τους να με βοηθήσουν και με το φιλικό περιβάλλον που δημιουργούσαν εντός του εργαστηρίου, κατέστησαν το έργο μου πιο εύκολα υλοποιήσιμο.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες αποδίδονται στην εταιρεία Cellco Χημικά ΑΕ για την άψογη συνεργασία και την δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν οι εγκαταστάσεις του εργαστηρίου της για την διεξαγωγή ορισμένων πειραμάτων.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου και στον παππού μου, χάρη στην στήριξη και την αγάπη των οποίων έχω κατορθώσει να φέρω εις πέρας επιτυχώς κάθε πρόκληση που παρουσιάζεται στη ζωή μου.

Πίνακας περιεχομένων

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ	7
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	8
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	9
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ.....	10
ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ.....	13
ΟΡΟΛΟΓΙΑ	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΑΝΤΗΛΙΑΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ	15
1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	16
1.2 ΗΛΙΑΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ.....	18
1.3 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ UV ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ.....	20
1.4 ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ.....	22
1.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΝΤΗΛΙΑΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ	24
1.6 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΝΤΗΛΙΑΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ	27
1.7 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΝΤΗΛΙΑΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΑΠΕΝΑΝΤΙ ΣΤΗ UVB ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ (ΔΕΙΚΤΗΣ ΗΛΙΑΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ- ΔΗΠ, SUN PROTECTION FACTOR -SPF).....	27
1.7.1 ΜΕΘΟΔΟΣ COLIPA (THE EUROPEAN COSMETIC TOILETRY AND PERFUMERY ASSOCIATION)	28
1.7.2 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ SPF ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΣΤΟ ΝΕΡΟ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ.....	29
1.7.3 Μέθοδος FDA (Food and Drug Administration)	29
1.7.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ SPF	30
1.7.5 ΠΙΘΑΝΑ ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΤΟΥ SPF	31
1.8 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΝΤΗΛΙΑΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΣΤΗ UVA ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ.....	32
1.8.1 IN VIVO	33
1.8.2 IN VITRO	34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΝΤΗΛΙΑΚΑ ΦΙΛΤΡΑ	36
2.1 ΑΝΤΗΛΙΑΚΑ ΦΙΛΤΡΑ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ	37
2.2 ΠΑΡΑ-ΑΜΙΝΟΒΕΝΖΟΪΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΠΑΡΑ-ΑΜΙΝΟΒΕΝΖΟΪΚΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ (PABA AND P-AMINOBENZOATES).....	43
2.3 ΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ (SALICYLATES).....	46
2.4 ΚΙΝΑΜΜΩΜΙΚΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ (CINNAMATES)	48

2.5 ΒΕΝΖΟΦΑΙΝΟΝΕΣ	50
2.6 ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ (ANTHRANILATES).....	52
2.7 ΔΙΒΕΝΖΟΪΛΟΜΕΘΑΝΙΑ (DIBENZOYLMETHANES).....	53
2.8 ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΚΑΜΦΟΡΑΣ (CAMPHOR DERIVATIVES).....	54
2.9 ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ	55
2.10 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΗΛΙΑΚΩΝ ΦΙΛΤΡΩΝ	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΣΤΑ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ	64
3.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΑΝΤΗΛΙΑΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ.....	65
3.1.1 ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ (MMPs-MATRIX METALLOPROTEINASES).....	67
3.1.2 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΜΕΤΑΠΤΩΣΗΣ (ΣΙΔΗΡΟΣ ΚΑΙ ΧΑΛΚΟΣ)	68
3.2 ΦΩΤΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΦΩΤΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ.....	70
3.2.1 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΑ.....	71
3.2.2 ΒΙΤΑΜΙΝΗ C (ΑΣΚΟΡΒΙΚΟ ΟΞΥ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΑ.....	72
3.2.3 ΚΑΡΟΤΕΝΟΕΙΔΗ.....	74
3.2.4 ΠΟΛΥΦΑΙΝΟΛΕΣ.....	74
3.2.4.1 ΦΑΙΝΟΛΙΚΑ ΟΞΕΑ (PHENOLIC ACIDS).....	75
3.2.4.2 ΠΟΛΥΦΑΙΝΟΛΕΣ ΤΣΑΓΙΟΥ (TEA POLYPHENOLS)	77
3.2.4.3 ΕΛΑΙΟΕΥΡΩΠΕΪΝΗ	78
3.2.4.4 ΚΕΡΣΕΤΙΝΗ	79
3.3 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΜΟΡΦΗ ΓΛΥΚΟΖΙΤΩΝ	80
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΕΣΤΕΡΩΝ.....	81
4. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ	82
4.1 ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΚΕΤΥΛΟ-ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ	85
4.1.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΚΕΤΥΛΙΩΣΗΣ	85
4.1.2 ΑΚΕΤΥΛΟ ΦΑΙΝΟΛΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ	86
4.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΧΛΩΡΙΔΙΩΝ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ	87
4.2.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΧΛΩΡΙΔΙΩΝ	88
4.2.2 ΧΛΩΡΙΔΙΑ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ.....	88
4.3 ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΩΝ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΔΙΜΕΘΟΞΥ-ΦΑΙΝΥΛΛΙΘΑΝΟΛΗ	90
4.3.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ.....	90
4.3.2 ΕΣΤΕΡΕΣ ΤΩΝ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΔΙΜΕΘΟΞΥ-ΦΑΙΝΥΛΛΙΘΑΝΟΛΗ.....	91
4.4 ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ 2-ΜΕΘΥΛΟ-4-Η-3,1-BENZOΕΑΖΙΝ-4-ΟΝΗΣ.....	92

4.4.1 ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΑ ΤΗΣ 2-ΜΕΘΥΛΟ-4Η-3,1-BENZOΕΑΖΙΝ-4-ΟΝΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΔΙΜΕΘΟΞΥ-ΦΑΙΝΥΛΛΑΙΘΑΝΟΛΗ	92
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΝΙΑΚΟΥ ΚΑΙ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ	95
5.1 ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ.....	96
5.2 ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΑΚΕΤΥΛΟ-ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ	98
5.2.1 ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΑΚΕΤΥΛΟ-ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ (2Α-3Α).....	99
5.3 ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΧΛΩΡΙΔΙΩΝ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ (2Β-4Β).....	100
5.3.1 ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΧΛΩΡΙΔΙΩΝ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ (2b-4b)	101
5.4 ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΩΝ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΔΙΜΕΘΟΞΥ-ΦΑΙΝΥΛΛΑΙΘΑΝΟΛΗ (5,6,7)	102
5.4.1 ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΤΩΝ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΩΝ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΔΙΜΕΘΟΞΥ-ΦΑΙΝΥΛΛΑΙΘΑΝΟΛΗ (5,6,7).....	103
5.5 ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ 2-ΜΕΘΥΛΟ-4Η-3,1-BENZOΕΑΖΙΝ-4-ΟΝΗΣ(8Α)	107
5.5.1 ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΤΗΣ 2-ΜΕΘΥΛΟ-4Η-3,1-BENZOΕΑΖΙΝ-4-ΟΝΗΣ (8a)	108
5.6 ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ 3,4-ΔΙΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΕΘΥΛ 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟΒΕΝΖΟΪΚΟΥ ΕΣΤΕΡΑ (9).....	109
5.6.1 ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΤΟΥ 3,4-ΔΙΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΕΘΥΛ 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟΒΕΝΖΟΪΚΟΥ ΕΣΤΕΡΑ (9).....	110
3,4-ΔΙΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΕΘΥΛ 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟΒΕΝΖΟΪΚΟΣ ΕΣΤΕΡΑΣ (9)	110
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΩΤΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ	112
6.1 IN VITRO ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗ UVA ΚΑΙ ΤΗ UVB ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ.....	113
6.1.1 ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ.....	113
6.1.2 ΟΡΟΛΟΓΙΑ.....	114
6.1.3 ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ/ΠΛΑΚΑ.....	115
6.1.4 ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΜΗ ΕΠΙΞΕΡΓΑΣΜΕΝΗΣ ΠΛΑΚΑΣ	115
6.1.5 ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	115
6.1.6 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ	116
6.2 ΦΑΣΜΑΤΑ UV/VIS	117
6.3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ SPF	118
6.3.1 ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΛΑΔΙΩΝ	118
6.3.2 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ SPF ΤΟΥ ΦΙΛΤΡΟΥ ΟΜC	119
6.3.3 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ SPF ΤΟΥ (E)-3,4-DIMETHOXYPHENETHYL 3-(4-ACETOXY-3-METHOXYPHENYL)ACRYLATE (6)	119

6.3.4 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ SPF ΤΟΥ (E)-3,4-ΔΙΜΕΤΗΟΧΥΡΗΝΕΤΗΥΛ 3-(4-ΜΕΤΗΟΧΥΡΗΝΕΥΛ)ΑCΡΥΛΑΤΕ (7)	120
6.3.5 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ SPF ΤΟΥ 3,4-ΔΙΜΕΘΟΕΥΦΑΙΝΥΛΕΘΥΛ 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟΒΕΝΖΟΪΚΟΥ ΕΣΤΕΡΑ(9)	120
6.3.6 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ SPF ΤΟΥ ΙΣΟΜΟΡΙΑΚΟΥ ΜΙΓΜΑΤΟΣ (1) ΚΑΙ (3Α)	121
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	123
7.ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ	124
7.1 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΕΣΤΕΡΩΝ.....	125
7.1.2 ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ (NMR)	125
7.2 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ SPF	130
7.3 ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ	132
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ NMR	142
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ SPF	145
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ UV-VIS	151

Ευρετήριο εικόνων

Εικόνα 1 : Η Βασίλισσα Νεφερτίτη των Αιγυπτίων προσεύχεται στο θεό ήλιο Ra.....	16
Εικόνα 2: Γυναίκα η οποία έχει εφαρμόσει το kohl στα μάτια της.....	17
Εικόνα 3: lupinus plant, jasmine, olive oil, rice bran,almond oil, mineral galena, aloe vera, aquatic lotus.....	18
Εικόνα 4 : Στρατιώτης εφαρμόζει κόκκινη βαζελίνη για προστασία από τον ήλιο	18
Εικόνα 5 : Ηλεκτρομαγνητικό φάσμα	19
Εικόνα 6 : Η ένταση των ακτίνων UV στην επιφάνεια της Γης.	20
Εικόνα 7 : Σχηματική απεικόνιση της διείσδυσης της ακτινοβολίας στο δέρμα.....	21
Εικόνα 8 : Καμπύλη απορρόφησης του BEMT	42
Εικόνα 9 : Σχηματική απεικόνιση μεταξύ χημικής δομής, ικανότητας απορρόφησης και φυσικοχημικών ιδιοτήτων ενός μορίου.	43
Εικόνα 10 : Η χημική δομή του Padimate-O και το φάσμα απορρόφησης του	45
Εικόνα 11 : Οι χημικές δομές των octisalate και homosalate και τα φάσματα απορρόφησης τους.....	47
Εικόνα 12 : Οι χημικές δομές των octyl methoxycinnamate και octocrylene και τα φάσματα απορρόφησης τους.....	49
Εικόνα 13 : Οι χημικές δομές των oxybenzone και sulisobenzone και τα φάσματα απορρόφησης τους.....	51
Εικόνα 14 : Η χημική δομή του Meradimate και το φάσμα απορρόφησης του.	52
Εικόνα 15 : Φάσμα απορρόφησης της αβοβενζόνης.....	54
Εικόνα 16 : Η χημική δομή της enzacamene και το φάσμα απορρόφησης της.	54
Εικόνα 17 : Η χημική δομή του Ensulizole και το φάσμα απορρόφησης του.....	55
Εικόνα 18 : Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας απορρόφησης της υπεριώδους ακτινοβολίας από ένα αντηλιακό μόριο.	57
Εικόνα 19: Η διέγερση και η αποδιέγερση ενός σωματιδίου M.....	58
Εικόνα 20 : Σχηματική απεικόνιση μεταπτώσεων σ, π και η ηλεκτρονίων.....	59
Εικόνα 21 : Σχηματική απεικόνιση σ, π τροχιακών και των αντίστοιχων αντιδεσμικών τους	60
Εικόνα 22 : Σπιν ηλεκτρονίων στη θεμελιώδη, διεγερμένη απλή και τριπλή κατάσταση.	60
Εικόνα 23 : Σχήμα τροχιακού στη διεγερμένη κατάσταση ανάλογα με τον τύπο του δεσμού.	62
Εικόνα 24 : Απεικόνιση του διαγράμματος Jablonski και όλων των διαδικασιών.	63
Εικόνα 25 : Αίτια και συνέπειες του κατεστραμμένου δέρματος από την UV ακτινοβολία...	67
Εικόνα 26 : Περιοδικός πίνακας-Στοιχεία μετάπτωσης	69
Εικόνα 27 : Τα αίτια που συντελούν στη καταστροφή του δέρματος.....	70
Εικόνα 28 : Γενικός μηχανισμός σύνθεσης χλωριδίων φαινολικών οξέων.....	88
Εικόνα 29: Σχηματική απεικόνιση ενός TLC.....	97
Εικόνα 30: Χρωματογραφική στήλη.....	98
Εικόνα 31 :Έλεγχος της καθαρότητας των κλασμάτων της χρωματογραφικής στήλης με TLC	98
Εικόνα 32 : Χημικές δομές των ακυλοχλωριδίων καφεϊκού (2b), φερουλικού (3b) και p-μεθόξυκιναμικού (4b) οξέος	101

Εικόνα 33 : Χημικές δομές των εστέρων των φαινολικών οξέων με την διμεθόξυ-φαινυλαιθανόλη.....	103
Εικόνα 34 : Η διαδικασία διαχωρισμού των συστατικών του δείγματος με χρωματογραφική στήλη και η λήψη κλασμάτων.....	104
Εικόνα 35 : Το προϊόν 7 πριν την ανακρυστάλλωση.....	106
Εικόνα 36: Το προϊόν 7 μετά την ανακρυστάλλωση.....	106
Εικόνα 37: Το διήθημα έπειτα από την ανακρυστάλλωση.....	107
Εικόνα 38: Παραλαβή του προϊόντος 7 έπειτα από διήθηση υπό κενό.....	107
Εικόνα 39 : Απότομη ψύξη του διαλύματος σε παγόλουτρο πριν τη διήθηση.....	108
Εικόνα 40 : Εξάτμιση και παραλαβή της 2-μεθυλο-4H-3,1-βενζοξιαζιν-4-όνης.....	109
Εικόνα 41: Το διάλυμα πριν την προσθήκη Et ₂ O.....	111
Εικόνα 42: Το διάλυμα μετά την προσθήκη Et ₂ O.....	111
Εικόνα 43 : Το στερεό της διήθησης που είναι ο εστέρας 9.....	111
Εικόνα 44: TLC στο διήθημα και στο στερεό της διήθησης.....	111
Εικόνα 45: Φασματοφωτόμετρο SPF 290S Optometrics LLC.....	113
Εικόνα 46 : Πλάκα PMMA.....	115
Εικόνα 47 : Εφαρμογή του δείγματος σε πλάκα PMMA.....	116
Εικόνα 48 : Φάσμα 1H NMR της ένωσης 9 (CDCl ₃ , 300 MHz).....	127
Εικόνα 49 : Φάσμα 1H NMR της ένωσης 5 (CDCl ₃ , 300 MHz).....	129
Εικόνα 50 : Φάσμα απορρόφησης SPF του εστέρα 6.....	130
Εικόνα 51: Φάσματα απορρόφησης SPF του εστέρα (6) και του ισομοριακού μίγματος των αργικών ενώσεων (1) και (3a).....	131

Ευρετήριο πινάκων

Πίνακας 1 : Κατηγορίες αντηλιακών Προϊόντων ανάλογα με την τιμή του SPF.....	25
Πίνακας 2 :Εντάσεις και δόσεις των UVA και UVB κατά την διάρκεια μιας ημέρας στις διάφορες εποχές του χρόνου.....	25
Πίνακας 3: Ομοιότητες των πρωτοκόλλων COLIPA και FDA.....	30
Πίνακας 4 : Διαφορές των πρωτοκόλλων COLIPA και FDA.....	30
Πίνακας 5: UV φίλτρα που επιτρέπονται στην Ευρώπη.....	37
Πίνακας 6 : Ιονικοί και μη ιονικοί μεταβολίτες του οξυγόνου.....	66
Πίνακας 7 : Αποτελέσματα Απορρόφησης των ενώσεων.....	118
Πίνακας 8 :Συνοπτική παρουσίαση των νέων εστέρων και των αποδόσεων τους.....	124
Πίνακας 9 : Συνοπτική παρουσίαση αποτελεσμάτων της in vitro μεθόδου προσδιορισμού της προστασίας από τη UVB και UVA ακτινοβολία.....	125

Ευρετήριο σχημάτων

Σχήμα 1: <i>in vivo</i> και <i>in vitro</i> μέθοδοι αξιολόγησης των αντηλιακών προϊόντων στη UVA ακτινοβολία.	32
Σχήμα 2: Η χημική δομή του BEMT(bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine).....	41
Σχήμα 3 : Παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ (PABA).....	43
Σχήμα 4 : Απεντοπισμός ηλεκτρονίου στο παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ	44
Σχήμα 5 : Δεσμοί υδρογόνου μεταξύ αμινομάδας και καρβοξυλομάδας.....	44
Σχήμα 6 : Οι χημικές δομές των octisalate, homosalate και trolamine salicylate.	46
Σχήμα 7 : Η χημική δομή των σαλικυλικών εστέρων και η δημιουργία δεσμών υδρογόνου. 46	
Σχήμα 8 : Η χημική δομή των κινναμωμικών εστέρων.	48
Σχήμα 9 : Η χημική δομή των βενζοφαινονών και η σχηματική απεικόνιση απεντοπισμού του ηλεκτρονίου.....	50
Σχήμα 10 : Το Meradimate είναι ορθο-υποκατεστημένη ενώση ενώ το Padimate-O είναι παρα-υποκατεστημένη ένωση.	53
Σχήμα 11 : Η αβοβενζόνη στην ενολική της και κετονική της μορφή.....	53
Σχήμα 12 : Σχηματική απεικόνιση απεντοπισμού του ηλεκτρονίου λόγω συντονισμού στην enzacamene.	55
Σχήμα 13 : Γενική δομή των UV φίλτρων.	56
Σχήμα 14 : Χημική δομή των τοκοφερολών και των τοκοτριενολών.....	71
Σχήμα 15 : Οι χημικές δομές των ascorbic acid, ascorbyl palmitate και magnesium ascorbyl phosphate.....	73
Σχήμα 16 : Η χημική δομή του β-καροτένιου	74
Σχήμα 17 : Οι πολυφαινόλες χωρίζονται σε τέσσερις κύριες κατηγορίες.....	75
Σχήμα 18 : Η χημική δομή του καφεϊκού και του φερουλικού οξέος.....	76
Σχήμα 19 : Η χημική δομή του γαλλικού οξέος.	77
Σχήμα 20 : Η χημική δομή του epigallocatechin-3-gallate.	78
Σχήμα 21 : Η χημική δομή της ελαιοευρωπεΐνης	79
Σχήμα 22 : Η χημική δομή της quercetin - 3 -rutinoside.....	79
Σχήμα 23 : Οι χημικές δομές μερικών αντιοξειδωτικών με τη μορφή γλυκοζιτών	80
Σχήμα 24: Διμεθοξυ-φαινυλαιθανόλη (1), εστέρες φαινολικών οξέων [καφεϊκό (2) φερουλικό (3), p-μεθοξυκινναμικό (4)] και ανθρανιλικό οξύ (8)	82
Σχήμα 25 : Συνθετική πορεία ακετυλίωσης, χλωρίωσης και εστεροποίησης καφεϊκού, φερουλικού , p-μεθοξυκινναμικού οξέος.	83
Σχήμα 26 : Σύνθεση του εστέρα του ανθρανιλικού οξέος	84
Σχήμα 27 : Μηχανισμός ακετυλίωσης φαινολικού οξέος (4-υδροξυβενζοϊκού οξέος) από οξικό ανυδρίτη.....	85
Σχήμα 28 : Χημικές δομές των ακετυλιωμένων φαινολικών οξέων καφεϊκού (2a), φερουλικού (3a)	86
Σχήμα 29: Συνθετική πορεία ακετυλίωσης των φαινολικών οξέων καφεϊκού (2a), φερουλικού (3a).....	87
Σχήμα 30 : Χημικές δομές των ακυλοχλωριδίων καφεϊκού (2b), φερουλικό (3b) και p-μεθόξυκινναμικό (4b).....	89

Σχήμα 31 : Συνθετική πορεία χλωρίωσης του ακετυλο καφεϊκού, ακετυλο φερουλικού και p-μεθοξυκινναμικού οξέος.	89
Σχήμα 32 : Μηχανισμός αντίδρασης προς τον σχηματισμό των εστέρων των φαινολικών οξέων.	90
Σχήμα 33 : Χημικές δομές των εστέρες των φαινολικών οξέων με την διμεθόξυ-φαινυλαιθανόλη.....	91
Σχήμα 34: Συνθετική πορεία εστεροποίησης του χλωριδίου του ακετυλο καφεϊκού και ακετυλο φερουλικού και p-μεθοξυκινναμικού οξέος.....	91
Σχήμα 35 :Συνθετική πορεία της 2-μεθυλο-4-Η-3,1-βενζοξασιν-4-όνης	92
Σχήμα 36 : Χημική δομή του 3,4-dimethoxyphenethyl 2-acetamidobenzoate.....	92
Σχήμα 37: Συνθετική πορεία εστεροποίησης της 2-μεθυλο-4-Η-3,1-βενζοξασιν-4-όνης με την διμεθόξυ-φαινυλαιθανόλη	93
Σχήμα 38 : Χημικές δομές των ακετυλιωμένων φαινολικών οξέων , καφεϊκού (2a) και φερουλικού (3a) οξέος.....	99

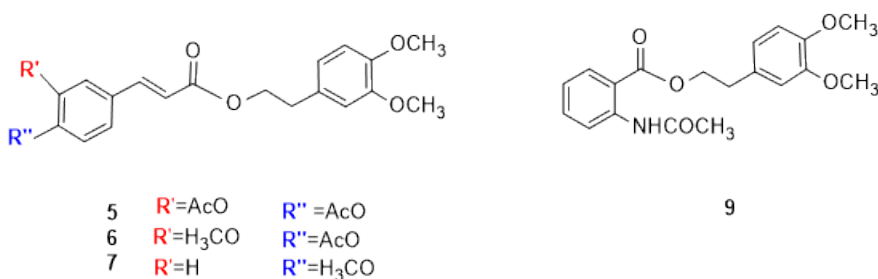
Ευρετήριο διαγραμμάτων

Διάγραμμα 1 : Διακύμανση ημερήσιων δόσεων των UVA και UVB ανά εποχή.	26
Διάγραμμα 2 : Ποσοστιαία κατανομή ηλιακής ενέργειας.	26
Διάγραμμα 3: Απορρόφησης(Absorbance) – μήκους κύματος (Wavelength)	35

Περίληψη

Στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η σύνθεση νέων μορίων τα οποία θα συνδυάζουν φωτοπροστατευτική και αντιοξειδωτική δράση ώστε να προστατεύουν από την ηλιακή ακτινοβολία αλλά και από τις οξειδωτικές βλάβες στο DNA και τον καρκίνο του δέρματος.

Τα μόρια που συντέθηκαν είναι εστέρες φαινολικών οξέων (p-μεθοξυκιναμικό, καφεϊκό, φερουλικό) και του ανθρανιλικού οξέος με τη διμεθοξυφαινυλαιθανόλη, ανάλογο της υδρόξυτυροσόλης, ένα φυσικό προϊόν με ισχυρή αντιοξειδωτική δράση.



Τα οξέα επιλέχθηκαν με βάση την αναζήτηση στη σχετική βιβλιογραφία η οποία έδειξε ότι εστέρες των οξέων αυτών και του ανθρανιλικού οξέος κυκλοφορούν ως αντηλιακά σκευάσματα (ethylhexylmethoxycinnamate, menthyl anthranilate κ.α.).

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε *in vitro* μελέτη προσδιορισμού του δείκτη ηλιακής προστασίας-SPF στο φασματοφωτόμετρο SPF 290S Optometrics LLC.

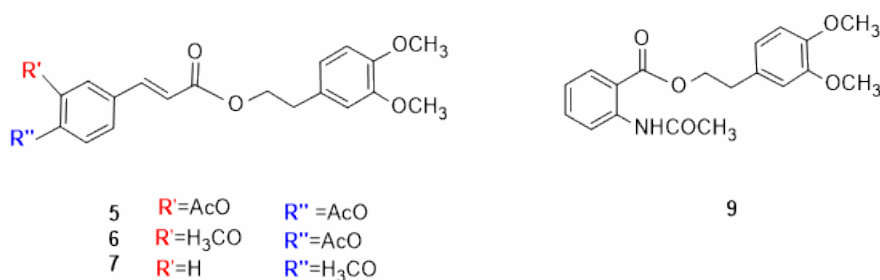
Επιστημονική περιοχή: Οργανική σύνθεση νέων μορίων τα οποία θα συνδυάζουν φωτοπροστατευτική και αντιοξειδωτική δράση

Λέξεις Κλειδιά: Οργανική Σύνθεση • Εστέρες ανθρανιλικού οξέος και φαινολικών οξέων • Αντηλιακή προστασία • Φωτοπροστατευτική δράση • SPF

Abstract

The present thesis aims at the synthesis of new molecules, which will combine solar protection and antioxidant activity, and as a result will potentially provide protection against solar irradiation, oxidative damages in DNA and skin cancer.

The molecules synthesized in this study are esters of phenolic acids (p-methoxycinnamic, caffeic, ferrulic) and the ester of the anthranilic acid with 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethanol, which is an analogue of the well known natural antioxidant hydroxytyrosol.



The acids were selected after careful literature research which revealed that analogous esters are widely used in sunscreen products (ethylhexylmethoxycinnamate, menthyl anthranilate etc.).

Furthermore, an in vitro study was conducted, in order to determine the Sun Protection Factor (SPF) with the spectrophotometer SPF 290S Optometrics.

Scientific area: Organic synthesis of new molecules which will combine solar protection and antioxidant activity

KEYWORDS: Organic Synthesis ◦ Esters of the anthranilic acid and the Phenolic acids ◦ Solar Protection ◦ SPF

ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ

FDA: Food and Drug Administration

COLIPA : The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association

OTC: Over The Counter

SPF: Sun Protection Factor

MED : Minimum Erythemat Dose

IPD : Immediate Pigment Darkening

PPD :Persistent Pigment Darkening

APF: Erythemat UVA-Protection Factor

PPF : Phototoxic Protection Factor

ROS: Reactive Oxygen Species

MMPs : Matrix Metalloproteinases

UV: Ultra-Violet

INCI :International Nomenclature of Cosmetic Ingredients

DBU : 1,8 - Diazabycloundec-7-ene

THF : Tetrahydrofuran

BEMT : Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine

TLC : Thin Layer Chromatography

MPF : Monochromatic Protection Factor

DMI : Dimethyl Isosorbide

ΟΡΟΛΟΓΙΑ

W/O : Water in Oil γαλακτώματα τύπου «νερό σε λάδι»

O/W : Oil in Water γαλάκτωμα τύπου «λάδι σε νερό »

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Αντηλιακή Προστασία Καλλυντικών Σκευασμάτων

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται οι επιβλαβείς επιδράσεις της UV ακτινοβολίας καθώς και η χρήση αντηλιακών σκευασμάτων για την αντιμετώπιση αυτών. Αναπτύσσονται οι μέθοδοι αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των αντηλιακών προϊόντων στη UVA και UVB ακτινοβολία.



Εικόνα 1 : Η Βασίλισσα Νεφερτίτη των Αιγυπτίων προσεύχεται στο θεό ήλιο Ρα

1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Στην Αρχαία Αίγυπτο η λατρεία του Θεού ήλιου Ρα παρείχε μία ηλιοκεντρική κοσμολογία όπου οι Αιγύπτιοι υποκλίνονταν στη λατρεία των πανίσχυρων επιδράσεων του ζωοποιού ήλιου. Οι Αρχαίοι Αιγύπτιοι είχαν επίγνωση των κινδύνων του ήλιου. Οι γυναίκες σε υψηλότερη θέση στην πολιτιστική ιεραρχία της ομορφιάς προστάτευαν το δέρμα τους καθιστώντας το ανοιχτόχρωμο. (1) Πρόσφατες καταγραφές σε πάπυρους και τοίχους μερικών τάφων αποκαλύπτουν συστατικά και φόρμουλες που χρησιμοποιούσαν οι Αρχαίοι Αιγύπτιοι προκειμένου να διευθετήσουν τα θέματα που προέκυπταν από τις βλαβερές επιδράσεις του ήλιου στο δέρμα και στα μαλλιά. (2)· (3)

- Το εκχύλισμα λούπινου χρησιμοποιούταν για την προστασία από τις ακτίνες του ήλιου και χρησιμοποιείται μέχρι και σήμερα για τη λεύκανση του χρώματος στο δέρμα.
- Το γιασεμί χρησιμοποιούταν για την επούλωση του κατεστραμμένου από τον ήλιο δέρματος. Πρόσφατα στοιχεία αποκαλύπτουν ότι το γιασεμί βοηθάει στην επιδιόρθωση του DNA σε κυτταρικό επίπεδο.
- Η αλόη επίσης χρησιμοποιούταν για την επούλωση του κατεστραμμένου δέρματος .
- Το ελαιόλαδο χρησιμοποιούταν για την ενυδάτωση τόσο του δέρματος όσο και των μαλλιών τα οποία είχαν καταστραφεί λόγω υπερβολικής έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία .
- Το aquatic lotus oil προστάτευε το δέρμα από τον ήλιο
- Το αμυγδαλέλαιο εφαρμόζοταν πριν και μετά την έκθεση στον ήλιο, ενυδατώνοντας το κατεστραμμένο δέρμα και βελτιώνοντας την ελαστικότητα και την υφή
- Η πούδρα ή ο πηλός ασβέστη χρησιμοποιούταν σαν αντηλιακό φίλτρο παρόμοιο με τα σημερινά ανόργανα σωματίδια οξειδίου του ψευδαργύρου και διοξειδίου του τιτανίου .
- Τα εκχυλίσματα πίτουρου ρυζιού χρησιμοποιούταν στα αντηλιακά σκευάσματα. Σήμερα η gamma oryzanol εκχυλίζεται από τα πίτουρα ρυζιού και έχει UV απορροφητική ικανότητα.

Ένας μεγάλος αριθμός καλλυντικών συστατικών χρησιμοποιούνταν για την προστασία του δέρματος και των μαλλιών από τις βλαβερές ακτίνες του ήλιου (2) (3)¹ Κάποιες από αυτές είναι το kohl¹, το οποίο σκούρυνε τα μάτια προκειμένου να καταπολεμήσει τις βλάβες στον αμφιβληστροειδή χιτώνα στο έντονο φως της ερήμου (4) (5), η κόκκινη ώχρα, η οποία πρόσδιδε κόκκινη λάμψη στο γυναικείο make up μιμούμενη το ροδαλό αποτέλεσμα του ήλιου στο δέρμα και το λάδι χέννας το οποίο χρησιμοποιούνταν για να βάψει τα χείλη και τα νύχια, να σκουρύνει το χρώμα των μαλλιών και του δέρματος και να προστατέψει το ανοιχτόχρωμο δέρμα από τον ήλιο.



Εικόνα 2: Γυναίκα η οποία έχει εφαρμόσει το kohl στα μάτια της



Lupinus plant



jasmine



Olive oil



Rice bran



Almond oil



Mineral galena

¹ Το kohl αποτελείται κυρίως από το ορυκτό γαληνίτη το οποίο έχει τη χημική ονομασία σουλφίδιο του μολύβδου (PbS). Το ορυκτό συνθλίβεται και αναμιγνύεται με άλλα συστατικά όπως μαργαριτάρια, ρουμπίνια, σμαράγδια, ασημένια και χρυσά φύλλα, λιβάνι, κοράλλια και με φαρμακευτικά όπως ο κρόκος και ο μάραθος. Έστερα όλα αυτά αραιώνονται σε υγρά όπως ζωϊκά λίπη, γάλα ή νερό για την διαλυτοποίηση του μολύβδου.



Aloe vera



Aquatic lotus

Εικόνα 3: lupinus plant, jasmine, olive oil, rice bran, almond oil, mineral galena, aloe vera, aquatic lotus

Στη σύγχρονη εποχή, η πρώτη αναφορά σε εμπορικά αντηλιακά στον κόσμο έγινε το 1928 στις Ηνωμένες Πολιτείες, με την εισαγωγή ενός γαλακτώματος το οποίο περιείχε δυο αντηλιακές ενώσεις, τον σαλικυλικό βενζυλεστέρα και τον κινναμικό βενζυλεστέρα (6)

Στις αρχές του 1930, ένα προϊόν που περιείχε 10% phenyl salicylate εμφανίστηκε στην αγορά της Αυστραλίας. (7) Στις Ηνωμένες Πολιτείες, λοσιόν που περιείχαν quinine oleate και quinine bisulfate εμφανίστηκαν το 1935. Το p-Amino benzoic acid (PABA) πατενταρίστηκε το 1943, ανοίγοντας τον δρόμο για την ενσωμάτωση αρκετών παρα-αμινοβενζοϊκών εστέρων στις φόρμουλες των αντηλιακών (8). Κατά την διάρκεια του Δεύτερου Παγκοσμίου Πολέμου, η κόκκινη βαζελίνη χρησιμοποιήθηκε από τον Αμερικάνικο στρατό, οδηγώντας στην εκτενή χρήση ανόργανων καθώς και οργανικών σωματιδίων τα οποία απορροφούν την UV ακτινοβολία μετά το πέρας του πολέμου.



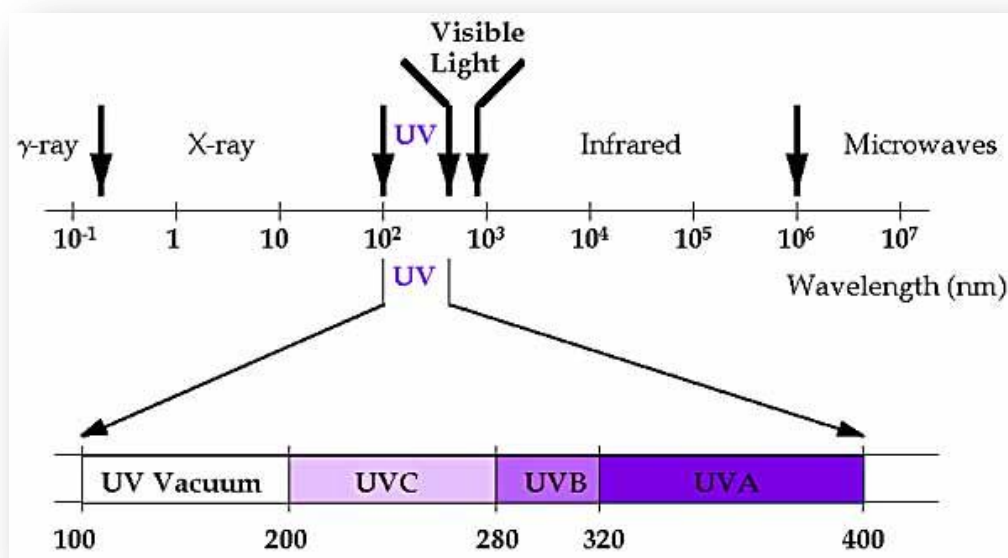
Εικόνα 4 : Στρατιώτης εφαρμόζει κόκκινη βαζελίνη για προστασία

1.2 ΗΛΙΑΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

Σύμφωνα με τα κέντρα «Disease and Prevention» της Ατλάντας, το ποσοστό θανάτων από μελάνωμα στις Ηνωμένες Πολιτείες αυξάνεται κατά 4% κάθε χρόνο. Το American Cancer Society αναφέρει ότι διαγιγνώσκονται 1.500.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του δέρματος κάθε χρόνο, εκ των οποίων 47.000 περιπτώσεις μελανώματος, οι οποίες οδηγούν σε 10.000 θανάτους από καρκίνο του δέρματος. Από όλες αυτές τις νέες περιπτώσεις το 80% αποτελεί βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, το 16% άκανθο κυτταρικό καρκίνωμα και το 4% κακοήθες μελάνωμα. Οι περισσότερες από αυτές τις

περιπτώσεις είναι άμεσο αποτέλεσμα της υπερβολικής έκθεσης στη UV ακτινοβολία (9).

Οι βλαβερές συνέπειες της ηλιακής ακτινοβολίας προκαλούνται κυρίως από την υπεριώδη (UV) περιοχή του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος, το οποίο μπορεί να χωριστεί σε τρεις περιοχές: UVA από 320 έως 400 nm, UVB από 290 έως 320 nm και UVC από 200 έως 290 nm. Η UVC ακτινοβολία φιλτράρεται από την ατμόσφαιρα πριν φτάσει στη γη.



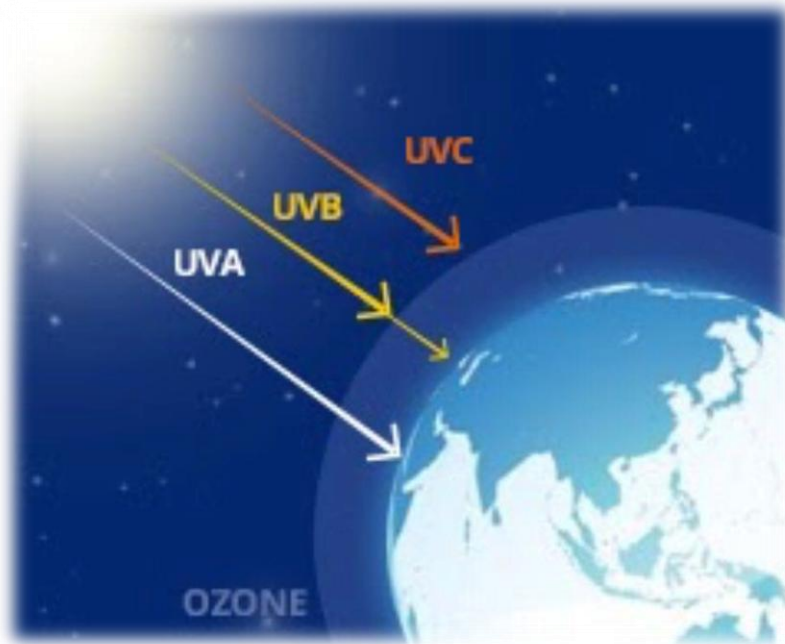
Εικόνα 5 : Ηλεκτρομαγνητικό φάσμα.

Η ακτινοβολία UVB εμποδίζεται κατά το πλείστον από το στρώμα του όζοντος. Η ελάττωση του στρώματος του όζοντος τα τελευταία χρόνια όμως έχει οδηγήσει στην αύξηση των ακτίνων UVB που φθάνουν το έδαφος. Η δυνατότερη αυτή UVB ακτινοβολία προκαλεί αρχικά την πιο προφανή προστατευτική αντίδραση του δέρματος στον ήλιο. Διαπερνάει τα άνω στρώματα της επιδερμίδας με αποτέλεσμα να προκαλεί ερύθημα ή ηλιακό έγκαυμα. Όσο πιο συχνά και πιο έντονα εκτίθεται το δέρμα στον ήλιο τόσο πιο σοβαρή γίνεται η ζημιά. Μακροπρόθεσμα, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε τροποποίηση του γενετικού υλικού, σε χρόνια ζημιά του δέρματος, σε προκαταρκτικό στάδιο καρκίνου και τέλος στον ίδιο τον καρκίνο του δέρματος.

Η UV-A περιοχή εκτείνεται από 320 έως 400 nm και περαιτέρω υποδιαιρείται σε UV-A I από 340 έως 400 nm και UV-A II από 320 έως 340 nm. Πολλοί από τους λόγους για τους οποίους οι ακτίνες UV θεωρούνται εξαιρετικά βλαβερές και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται παρατίθενται παρακάτω:

1. Το ποσό της UV-A ηλιακής ακτινοβολίας που φθάνει στην επιφάνεια της γης είναι πολύ μεγαλύτερο από της UV-B.

2. Η UVA (σε αντίθεση με την UVB), δεν φιλτράρεται από τα τζάμια των παραθύρων.
3. Υψηλές δόσεις UVA μπορούν να προκαλέσουν ερυθρότητα στο ανθρώπινο δέρμα και ενδέχεται να ενισχύσουν τις βιολογικές επιπτώσεις της UVB
4. Λόγω της ανάπτυξης των αντηλιακών που μπλοκάρουν αποτελεσματικά την εξαιρετικά ερυθματογόνο UV-B ακτινοβολία, η παρατεταμένη έκθεση στον ήλιο είναι επιτρεπτή. Ωστόσο, πολλά από αυτά τα αντηλιακά δεν αποτρέπουν αποτελεσματικά την UV-A ακτινοβολία να φθάσει το δέρμα.
5. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η UV-A ακτινοβολία μπορεί να επηρεάσει τα κύτταρα και τους μικροοργανισμούς.
6. Υπάρχει πειραματική απόδειξη που δείχνει ότι η UV-A είναι ένας από τους πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες για ορισμένα είδη καταρράκτη στον άνθρωπο.
7. Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας (φωτοτοξικότητα και φωτοαλλεργία) προκαλούνται ως επί το πλείστον από την UV-A ακτινοβολία (10)



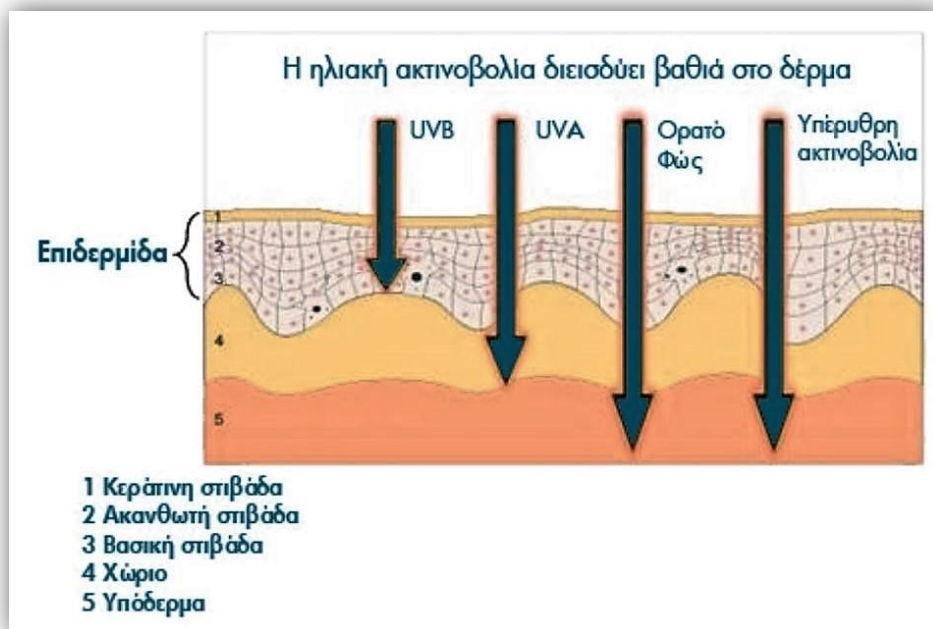
Εικόνα 6 : Η ένταση των ακτίνων UV στην επιφάνεια της Γης.

1.3 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ UV ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ

Το δέρμα, το οποίο είναι το μεγαλύτερο όργανο του σώματος, έχει διάφορες λειτουργίες μερικές από τις οποίες είναι η ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος, η προστασία του από το περιβάλλον, η μερική ρύθμιση απώλειας και κατακράτησης νερού και χρησιμεύει ως ένας προσωρινός χώρος αποθήκευσης για τη γλυκόζη, όταν είναι αυξημένη στο αίμα. Άλλες βιοχημικές ιδιότητες που συνδέονται με το δέρμα είναι ο σχηματισμός μελανίνης, η διέγερση επινεφρίνης των αδένων που παράγουν ιδρώτα και η αναγέννηση των βιώσιμων επιδερμικών κυττάρων. (11)

Το δέρμα αποτελείται από τρία στρώματα: την επιδερμίδα (η οποία περιέχει την κεράτινη στιβάδα), το χόριο, και το υπόδερμα. Το χόριο περιέχει μελανοκύτταρα, τα οποία υπεύθυνα για την παραγωγή της μελανίνης. Η έκθεση σε ακτίνες με μήκη κύματος στην περιοχή της UV-A θα διεγείρουν τη δημιουργία της μελανίνης, η οποία ενεργεί ως ένα προστατευτικό στρώμα πάνω στο δέρμα. Η UV ακτινοβολία κοντά στα 300 nm (UV-B) διαπερνά την κεράτινη στιβάδα και την επιδερμίδα και είναι επαρκώς ενεργητική να προκαλέσει σοβαρό κάψιμο (ερύθημα) του δέρματος, ειδικά σε άτομα με ανοιχτόχρωμο δέρμα. Ακτινοβολία με μήκος κύματος περισσότερο από 350 nm αρχίζει να διεισδύει στο χόριο διεγείροντας με αυτόν τον τρόπο τον σχηματισμό της μελανίνης και προκαλώντας την παραγωγή μαυρίσματος που προστατεύει το δέρμα από το άμεσο ηλιακό έγκαυμα. Παρ'όλο που οι ακτίνες UV-A είναι χαμηλότερης ενέργειας από τις ακτίνες UV-B, το γεγονός ότι μπορούν να διεισδύουν περαιτέρω στο υπόδερμα, προκαλεί ελάστωση (απώλεια της διαρθρωτικής στήριξης και της ελαστικότητας του δέρματος) και άλλες βλάβες του δέρματος, οι οποίοι ενδεχομένως να οδηγούν στους καρκίνους του δέρματος.

Επομένως, η προστασία από την UV ακτινοβολία είναι υψίστης σημασίας. Αυτή μπορεί να επιτευχθεί με την αποφυγή κατά το δυνατόν της έκθεσης στον ήλιο, φορώντας ρουχισμό που προστατεύει από τον ήλιο (12) καπέλα και γυαλιά που προστατεύουν από την UV ακτινοβολία και χρησιμοποιώντας επαρκώς καλλυντικά αντηλιακά ή δερματολογικά σκευάσματα.



Εικόνα 7 : Σχηματική απεικόνιση της διείσδυσης της ακτινοβολίας στο δέρμα.

Η υπεριώδης ακτινοβολία UV έχει ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικός παράγοντας του καρκίνου του δέρματος.

Λόγω αυτών των γεγονότων, αντηλιακές ουσίες έχουν ενσωματωθεί σε καθημερινά προϊόντα, όπως κρέμες, λοσιόν, σαμπουάν, και άλλα σκευάσματα για τα μαλλιά και το δέρμα.

Η τακτική χρήση αυτών των προϊόντων μπορεί να βοηθήσει στη μείωση εμφάνισης των πιθανών βλαβερών συνεπειών της υπεριώδους ακτινοβολίας. Ωστόσο, είναι απαραίτητο μια πολύ αποτελεσματική αντηλιακή ουσία να χρησιμοποιείται στο καλλυντικό σκεύασμα.

Τα αντηλιακά προϊόντα χωρίζονται παγκοσμίως σε τρεις κύριες κατηγορίες.

1. Προϊόντα ημερήσιας εφαρμογής και μακράς προστασίας
2. Προϊόντα μαυρίσματος
3. Προϊόντα που χρησιμοποιούνται κατά την ψυχαγωγία (13) (14)

1.4 ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

I. Τύποι φορέων

Ο φορέας για το UV φίλτρο και το σύστημα διανομής μπορούν να προκαλέσουν προβλήματα. Ειδικές εφαρμογές από κρέμες και λοσιόν απαιτούν είτε oil in water (O/W) ή water in oil (W/O) γαλακτώματα. Άλλες εφαρμογές περιλαμβάνουν, τζελ, αφρούς, λοσιόν, πομάδες.

a) Γαλάκτωμα

Γαλάκτωμα (emulsion) λέγεται ένα σύστημα που αποτελείται από δύο μερικώς ή καθόλου μιγνυόμενες υγρές φάσεις και στο οποίο η μια φάση βρίσκεται διεσπαρμένη με μορφή μικρών σταγονιδίων μέσα στην άλλη. Η φάση μέσα στην οποία διασπείρεται η άλλη φάση λέγεται μέσο διασποράς ή εξωτερική ή συνεχής φάση. Αντίθετα η φάση εκείνη που διασπείρεται μέσα στην εξωτερική λέγεται εσωτερική ή διεσπαρμένη φάση. Και οι δύο φάσεις, δηλαδή η εσωτερική και η εξωτερική, μπορούν να είναι είτε ελαιώδεις είτε υδατικές. Όμως αν η εξωτερική φάση είναι υδατική, τότε η εσωτερική θα είναι υποχρεωτικά ελαιώδης και αντίστροφα αν η εξωτερική φάση είναι ελαιώδης τότε η εσωτερική θα είναι υποχρεωτικά υδατική.

Στην πρώτη περίπτωση τα γαλακτοποιημένα συστήματα λέγονται γαλακτώματα τύπου «λάδι σε νερό» και συμβολίζονται O/W και στη δεύτερη αυτά λέγονται γαλακτώματα τύπου «νερό σε λάδι» και συμβολίζονται W/O. Η διάμετρος των

δισπαρμένων σταγονιδίων είναι πάρα πολύ μικρή και κυμαίνεται συνήθως από 1 μέχρι 10 μm.

Η ευκολία με την οποία ένα γαλακτώμα μπορεί να απομακρυνθεί από το δέρμα, όταν εκπλένεται με νερό μπορεί να προσδιορίσει τον τύπο του γαλακτώματος .

Τα γαλακτώματα του τύπου O/W απομακρύνονται εύκολα από το δέρμα όταν εκπλένονται με νερό, γιατί αυτά μπορούν να αραιωθούν αφού στην εξωτερική τους φάση έχουν το νερό. Αντίθετα, τα γαλακτώματα του τύπου W/O απομακρύνονται δύσκολα από το δέρμα όταν εκπλένονται με νερό, γιατί αυτά δεν μπορούν να αραιωθούν αφού στην εξωτερική τους φάση έχουν το λάδι.

b) Αφρός

Αφρός (foam) λέγεται ένα σύστημα που αποτελείται από δυο φάσεις από τις οποίες η μια φάση είναι αέρια και βρίσκεται δισπαρμένη με μορφή μικρών φυσαλίδων μέσα στην άλλη φάση που είναι υγρή.

c) Λοσιόν

Λοσιόν (lotion) λέγεται το καλλυντικό προϊόν που το ιξώδες του έχει τέτοια τιμή, ώστε να μπορεί να ρέει στη θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Οι λοσιόν μπορεί να είναι γαλακτοποιημένα προϊόντα του τύπου O/W ή W/O ή διαλύματα υδατικά/αλκοολο-υδατικά ή και ελαιώδη. Πολλές φορές ο όρος γάλα χρησιμοποιείται για τις γαλακτοποιημένες λοσιόν και ο όρος λάδι για τα ελαιώδη διαλύματα.

d) Κρέμα

Κρέμα (cream) λέγεται το καλλυντικό προϊόν που το ιξώδες του έχει τέτοια τιμή ώστε να μην μπορεί να ρέει στη θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Οι κρέμες είναι προϊόντα με μεγάλη συνοχή, μαλακά στην υφή και απλώνονται εύκολα. Αυτές συνήθως είναι γαλακτώματα του τύπου O/W ή W/O (15)

II. Βελτιστοποίηση της συνταγής

Η βελτιστοποίηση του SPF της φόρμουλας, το να είναι αδιάβροχη και η φωτοσταθερότητα ίσως απαιτούν τη χρήση ή την αποφυγή μερικών φίλτρων UV, πολυμερών και άλλων συστατικών .

III. Ενεργά συστατικά

Η καρδιά κάθε αντηλιακού προϊόντος είναι φυσικά το UV φίλτρο αλλά και τα υπόλοιπα συστατικά μπορούν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα και την απόδοση του.

Τα UV φίλτρα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με τον τύπο προστασίας που προσφέρουν σε ανόργανα σωματίδια, οργανικά χημικά απορροφούνται μόρια και νέα οργανικά σωματίδια.

- Ανόργανα χημικά σωματίδια

Είναι χημικά συστατικά που αντανακλούν ή διασκορπών την UV ακτινοβολία πχ. οξείδιο του ψευδαργύρου ZnO και διοξείδιο του τιτανίου TiO₂. Τα ανόργανα χημικά σωματίδια αν υπάρχουν σε επαρκείς ποσότητες θα απορροφήσουν και θα ανακλάσουν τις περισσότερες UV, ορατές και IR ακτίνες. Χρησιμοποιούνται από κοινού με οργανικά χημικά φίλτρα ώστε να επιτευχθούν υψηλά SPF.

- Οργανικά χημικά φίλτρα

Αυτά απορροφούν τη βλαβερή UV ακτινοβολία. Ταξινομούνται σε UV-A και UV-B αναστολείς ανάλογα με τον τύπο τις ακτινοβολίας από την οποία προστατεύουν το δέρμα. Τα φίλτρα UV-A έχουν την τάση να απορροφούν ακτινοβολία στην περιοχή 320-380 nm του UV φάσματος (πχ. βενζοφαινόνες). Τα UV-B φίλτρα απορροφούν στην περιοχή 290-320nm (para-amino benzoates, salicylates, cinnamates και παράγωγα καμφοράς) Η καλύτερη ταξινόμηση των UV φίλτρων βασίζεται στις χημικές ιδιότητες των αντηλιακών. (16)

- Νέα οργανικά σωματίδια

Πρόκειται για νέα κατηγορία UV φίλτρων που έχει στόχο εκτός από την προστασία από το έγκαυμα και την προστασία από τις καταστροφικές επιδράσεις της πιο βαθιάς εισερχόμενης UV-A ακτινοβολίας. Αυτή η νέα απαίτηση, τόσο από την ιατρική κοινότητα όσο και από τους καταναλωτές, πυροδότησε την ανάπτυξη αυτών των νέων UV φίλτρων εκ των οποίων μόνο επτά έχουν εγκριθεί στην Ευρώπη την τελευταία δεκαετία. (17)

1.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΝΤΗΛΙΑΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Τα αντηλιακά προϊόντα περιέχουν ουσίες που είτε απορροφούν ή/και ανακλούν ή σκεδάζουν την υπεριώδη ακτινοβολία. Οι αντηλιακές ουσίες που ονομάζονται και φίλτρα υπεριώδους ακτινοβολίας μπορεί να είναι οργανικές ή ανόργανες χημικές ουσίες.

Ο δείκτης ηλιακής προστασίας SPF εκφράζει την προστασία που παρέχει ένα προϊόν απέναντι στην UVB ακτινοβολία. Τα αντηλιακά προϊόντα, σύμφωνα με τη σύσταση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής της 22ης Σεπτεμβρίου 2006 σχετικά με την αποτελεσματικότητα των αντηλιακών προϊόντων και των σχετικών ισχυρισμών,

κατατάσσονται ανάλογα με την τιμή του SPF που αναγράφεται στην επισήμανση στις τέσσερις κατηγορίες που απεικονίζονται στον **Πίνακα 1** :

Πίνακας 1 : Κατηγορίες αντηλιακών Προϊόντων ανάλογα με την τιμή του SPF.

Αναγραφόμενη κατηγορία	Αναγραφόμενος δείκτης SPF	Υπολογιζόμενος δείκτης SPF
Χαμηλή προστασία	6	6-9 ,9
	10	10-14,9
Μεσαία προστασία	15	15-19,9
	20	20-24,9
	25	25-29,9
Υψηλή προστασία	30	30-49,9
	50	50-59,9
Πολύ υψηλή προστασία	50+	60≤

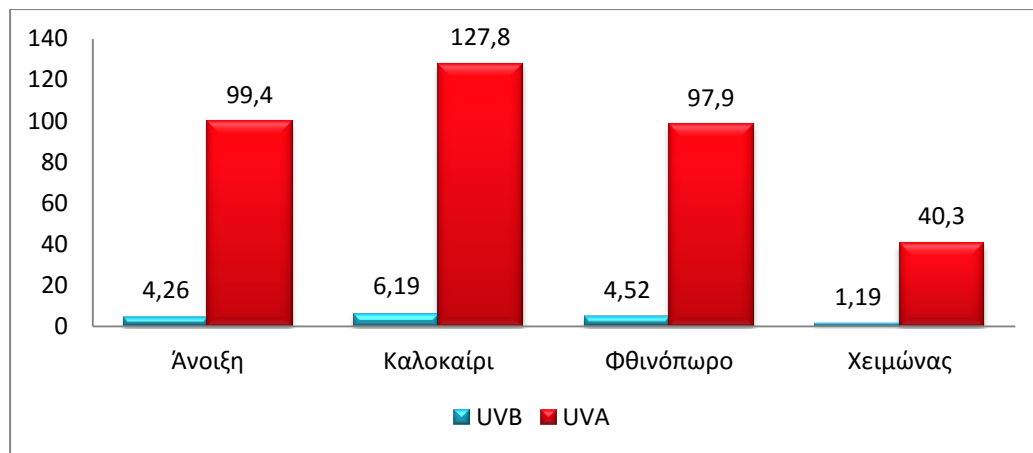
Τα παλαιότερα χρόνια εθεωρείτο ότι η υπεριώδης Α ακτινοβολία δεν ήταν τόσο επιβλαβής και έτσι δεν εξεταζόταν ο βαθμός προστασίας του αντηλιακού προϊόντος έναντι στην Α ακτινοβολία. Ωστόσο, κατά την διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας πολλές μελέτες καταδεικνύουν ότι η υπεριώδης Α ακτινοβολία μπορεί να είναι εξίσου επιβλαβής με την Β και έτσι έχουν αναπτυχθεί διάφορες μέθοδοι για την μέτρηση της αποτελεσματικότητας έναντι στην Α. Στον **Πίνακα 2** παρουσιάζεται η αναλογία UVA και UVB και οι δόσεις ακτινοβολίας που λαμβάνουμε σε διάφορες εποχές του χρόνου. (18)

Πίνακας 2 :Εντάσεις και δόσεις των UVA και UVB κατά την διάρκεια μιας ημέρας στις διάφορες εποχές του χρόνου.

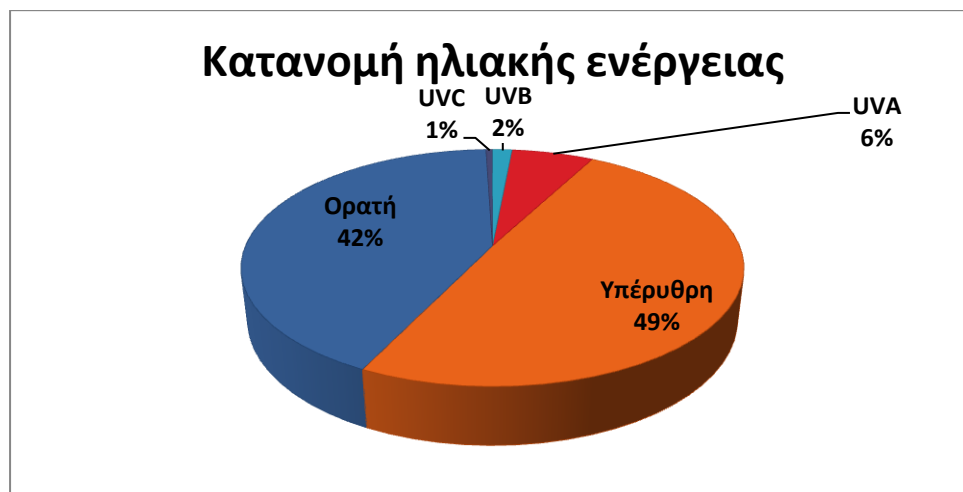
	Μεσημεριανές μετρήσεις			
	Άνοιξη	Καλοκαίρι	Φθινόπωρο	Χειμώνας
UVB*	0,211	0,243	0,211	0,06
UVA*	4,2	4,2	3,9	1,78

Αναλογία UVA/UVB	19,9	17,3	18,5	29,7
	Ημερήσιες δόσεις			
UVB**	4,26	6,19	4,51	1,19
UVA**	99,4	127,8	97,9	40,3
Αναλογία UVA/UVB	23,3	20,6	21,7	33,9

*mW/cm², **J/ cm²



Διάγραμμα 1 : Διακύμανση ημερήσιων δόσεων των UVA και UVB ανά εποχή.



Διάγραμμα 2 : Ποσοστιαία κατανομή ηλιακής ενέργειας.

1.6 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΝΤΗΛΙΑΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Εκτός από το είδος των αντηλιακών φίλτρων (UVA, UVB) και την ποσότητα εφαρμογής του προϊόντος οι παρακάτω παράγοντες επηρεάζουν σημαντικά την αποτελεσματικότητα του τελικού αντηλιακού προϊόντος :

- 1) Προσκολλητικότητα (substantivity) τόσο των φίλτρων στην κερατίνη όσο και του στρώματος που μένει στο δέρμα μετά την εφαρμογή.
- 2) Βαθμός απορρόφησης των αντηλιακών ουσιών από την κερατίνη. Η προσκολλητικότητα των αντηλιακών φίλτρων στην κερατίνη πρέπει να είναι μεγάλη και ο βαθμός απορρόφησης τους μικρός .
- 3) Πάχος του στρώματος που μένει στο δέρμα μετά την εφαρμογή και που συνήθως εξαρτάται από το ιξώδες του προϊόντος.
- 4) Ευκολία εφαρμογής και ομοιογένεια του στρώματος, που επίσης εξαρτώνται από το ιξώδες του.
- 5) Χημική σταθερότητα των αντηλιακών φίλτρων.
- 6) pH του προϊόντος.
- 7) Έκδοχα (διαλυτότητα των φίλτρων στα λάδια) και τις άλλες δραστικές ουσίες που περιέχονται στο προϊόν.
- 8) Ανθεκτικότητα του προϊόντος στο νερό.

1.7 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΝΤΗΛΙΑΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΑΠΕΝΑΝΤΙ ΣΤΗ UVB ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ (ΔΕΙΚΤΗΣ ΗΛΙΑΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ- ΔΗΠ, SUN PROTECTION FACTOR -SPF)

Η αποτελεσματικότητα ενός αντηλιακού εκφράζεται συνήθως με το συντελεστή ηλιακής προστασίας SPF (Sun Protection Factor). Το SPF ορίζεται ως η ενέργεια UV που απαιτείται για να παραχθεί μια δόση ελαχίστου ερυθήματος (MED, Minimal Erythema Dose) σε προστατευόμενο δέρμα, διαιρούμενη με την ενέργεια UV που απαιτείται για να παραχθεί μια δόση ελαχίστου ερυθήματος (MED) σε απροστάτευτο δέρμα.

$$SPF = \frac{\text{Μέση Ερυθματογόνος δόση (MED) με αντηλιακό}}{\text{Μέση Ερυθματογόνος δόση (MED) χωρίς αντηλιακό}}$$

MED είναι η ελάχιστη ερυθματογόνος δόση (Minimum Erythemal Dose) δηλαδή το ποσό της UV ακτινοβολίας που προκαλεί ερύθημα στο δέρμα. Η

ποσότητα αυτή είναι ανάλογη με το χρόνο έκθεσης του δέρματος στη υπεριώδη ακτινοβολία. ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ: Ο χρόνος για να «κοκκινίσει» το δέρμα είναι 15 min. Εάν ο άνθρωπος αυτός χρησιμοποιήσει δείκτη SPF=20 τότε θα έχει 15 min. x 20 = 300 min. ηλιοπροστασίας (5 ώρες) (19) .

Όσο υψηλότερος είναι ο δείκτης SPF, τόσο πιο αποτελεσματικό είναι το προϊόν όσον αφορά την πρόληψη των ηλιακών εγκαυμάτων. Παρ'όλα αυτά, είναι αναγκαία η τυποποίηση μεθόδων προσδιορισμού του SPF των προϊόντων αυτών.

Η φωτοπροστασία που παρέχεται από τα σύγχρονα αντηλιακά ενάντια στην έκθεση στην ηλιακή υπεριώδη ακτινοβολία μπορεί να προσδιοριστεί *in vivo* ή *in vitro*, και ιδανικά προσδιορίζεται με φωτοπροστατευτικά τεστ σε ανθρώπους. Αυτό το είδος προσδιορισμού χρησιμοποιήθηκε για πολλά χρόνια και παρόλο που είναι χρήσιμο και ακριβές, αποτελεί μια χρονοβόρα, περίπλοκη και ακριβή διαδικασία ιδίως όταν απαιτούνται πληροφορίες που αφορούν την προστασία σε μεγάλα μήκη κύματος (UVA). Ως εκ τούτου, περισσότερη προσπάθεια δόθηκε στην ανάπτυξη των *in vitro* τεχνικών για την εκτίμηση της φωτοπροστασίας των αντηλιακών ενώσεων.

1.7.1 ΜΕΘΟΔΟΣ COLIPA (THE EUROPEAN COSMETIC TOILETRY AND PERFUMERY ASSOCIATION)

Ο προσδιορισμός του SPF γίνεται *in vivo*. Ακτινοβολείται μια πολύ μικρή περιοχή στην πλάτη εθελοντών πριν και μετά την τοποθέτηση του εξεταζόμενου αντηλιακού προϊόντος και προσδιορίζονται οι αντίστοιχες MED.

Παρακάτω αναφέρονται οι γενικές αρχές του πρωτόκολλου που προτείνεται από την Ευρωπαϊκή Ένωση Καλλυντικών και Αρωματοποιίας (COLIPA) για τον πειραματικό προσδιορισμό του SPF.

- Πηγή ακτινοβολίας UV

Για την ακτινοβολία χρησιμοποιείται πηγή εξοπλισμένη με λαμπτήρα Xenon, η οποία ονομάζεται ηλιακός προσομοιωτής. Ο ηλιακός προσομοιωτής παράγει φάσμα παρόμοιο με αυτό του ήλιου, αλλά μεγαλύτερης έντασης με αποτέλεσμα να απαιτείται μικρότερη χρονική διάρκεια ακτινοβολίας και έτσι να συντομεύεται χρόνος του πειράματος.

- Ατομική ελάχιστη MED

Ακτινοβολείται ο εθελοντής σε μικρή περιοχή της πλάτης με αυξανόμενη ένταση υπεριώδους ακτινοβολίας για μικρό χρονικό διάστημα και παρατηρείται το προκαλούμενο ερύθημα την επόμενη ημέρα για να προσδιορισθεί η ατομική ελάχιστη MED του εθελοντή .

- Ακτινοβολήση για τον προσδιορισμό του SPF

Την επόμενη μέρα μετά τον προσδιορισμό της ατομικής ελάχιστης MED , επισημαίνονται κοντά στις μη προστατευμένες περιοχές , οι περιοχές που πρόκειται να εφαρμοσθεί το αντηλιακό προϊόν. Εφαρμόζεται το προϊόν και μετά από δεκαπέντε λεπτά ακολουθούν επτά δόσεις υπερϊώδους ακτινοβολήσης των προστατευμένων και των μη προστατευμένων περιοχών. Οι δόσεις καθορίζονται σύμφωνα με την προσδιορισμένη από την προηγούμενη μέρα ατομική ελάχιστη MED και την αναμενόμενη τιμή SPF.

- Αξιολόγηση του ερυθήματος

Μετά από 20 ± 4 ώρες από την ακτινοβολήση καθορίζονται με συσκευή Mexameter ή με οπτική αξιολόγηση του ερυθήματος οι τιμές MED προστατευμένου και μη προστατευμένου δέρματος. Η οπτική αξιολόγηση του ερυθήματος γίνεται από εξειδικευμένο άτομο που πρέπει να είναι διαφορετικό από αυτό που έκανε την εφαρμογή του προϊόντος και να μην γνωρίζει τον αναμενόμενο δείκτη προστασίας του. Έχει αποδειχθεί ότι τόσο η εκτίμηση της τιμής MED από εξειδικευμένο προσωπικό όσο και με τη χρήση της συσκευής Mexameter είναι εξίσου αξιόπιστες.

1.7.2 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ SPF ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΣΤΟ ΝΕΡΟ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Αν ένα αντηλιακό προϊόν φέρεται στο εμπόριο ως ανθεκτικό στο νερό "Water Resistant" πρέπει η τιμή SPF να έχει προσδιορισθεί υπό ειδικές συνθήκες .Δεκαπέντε λεπτά μετά την εφαρμογή του προϊόντος ο εθελοντής εισέρχεται σε δεξαμενή νερού για είκοσι λεπτά, εξέρχεται και παραμένει εκτός της δεξαμενής για είκοσι λεπτά. Μετράται ο SPF και η διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι να διαπιστωθεί ο συνολικός χρόνος εμβροχής του εθελοντή κατά τον οποίο ο SPF παραμένει σταθερός.

1.7.3 Μέθοδος FDA (Food and Drug Administration)

Στις Ηνωμένες Πολιτείες ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής (Food and Drug Administration, FDA) ρυθμίζει αυτή τη βιομηχανία από τις 25 Αυγούστου του 1978 με την έκδοση του Advance Notice of Proposed Rulemaking. Τα αντηλιακά θεωρούνται φάρμακα και καλλυντικά και επομένως πρέπει να διέπονται από την ισχύουσα νομοθεσία του FDA για τα OTC (Over The Counter-μη συνταγογραφούμενα φάρμακα)

Ανάλογη μέθοδο για τον προσδιορισμό της τιμής SPF προτείνει και ο FDA , Στους Πίνακες συνοψίζονται οι ομοιότητες και οι διαφορές των πρωτοκόλλων που προτείνονται από τους οργανισμούς COLIPA και FDA .

Πίνακας 3: Ομοιότητες των πρωτοκόλλων COLIPA και FDA

Τύπος δέρματος	I, II και III
Ανατομική περιοχή	Πλάτη
Επιφάνεια Έκθεσης	$\geq 1 \text{ cm}^2$
Ποσότητα προϊόντος	2 mg cm^{-2}
Αύξηση της δόσης	Γεωμετρική 25%
Πηγή ακτινοβολίας	Ηλιακός προσομοιωτής (290-400nm)
Χρόνος αξιολόγησης του ερυθήματος	16-24 ώρες μετά την ακτινοβολήση

Πίνακας 4 : Διαφορές των πρωτοκόλλων COLIPA και FDA

Παράμετρος	COLIPA	FDA
Αριθμός εθελοντών	10-20	≥ 20 max 25
Επιφάνεια	$\geq 35 \text{ cm}^2$	$\geq 50 \text{ cm}^2$
Αριθμός δόσεων	≥ 7	7

1.7.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ SPF

Εκτός από τις προαναφερθείσες προδιαγραφές που με αυστηρότητα καθορίζονται τόσο από το COLIPA στην Ευρώπη, όσο και από το FDA στην Αμερική, υπάρχουν και άλλες παράμετροι που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για να προκύπτουν αξιόπιστες μετρήσεις όπως είναι ο φωτότυπος του δέρματος των εθελοντών και ο αριθμός των εθελοντών.

1. Φωτότυπος του δέρματος των εθελοντών

Η τιμή MED του μη προστατευμένου δέρματος αυξάνεται όταν το χρώμα του δέρματος είναι σκουρότερο, επομένως όταν χρησιμοποιούνται εθελοντές με σκουρόχρομη επιδερμίδα παρουσιάζουν υψηλές τιμές MED και η πειραματική τιμή SPF εμφανίζεται μειωμένη. Για τους παραπάνω λόγους είναι προτιμότερο να επιλέγονται εθελοντές διαφόρων αποχρώσεων επιδερμίδας (τύπος I, II και III κατά Fitzpatrick) (20)

2. Αριθμός εθελοντών

Ο αριθμός των εθελοντών είναι μια άλλη παράμετρος που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και συνήθως κυμαίνεται από το 10 έως 20. Τονίζεται πως ένας μεγάλος αριθμός εθελοντών δεν σημαίνει απαραίτητα την αποφυγή συστηματικών λαθών.

Αν τηρηθούν σχολαστικά οι υπόλοιποι παράμετροι του πειράματος π.χ. ποσότητα αντηλιακού που χρησιμοποιείται, ρύθμιση προσομοιωτή κ.τ.λ. ένας αριθμός δείγματος 10 οδηγεί σε προσδιορισμό του SPF με διάστημα εμπιστοσύνης 95% γεγονός που σημαίνει ότι η αληθινή τιμή SPF μπορεί να βρίσκεται με πιθανότητα 95% στην πειραματική τιμή SPF \pm τυπική απόκλιση. Στην περίπτωση που από τους 10 εθελοντές δεν προκύπτει από την στατιστική επεξεργασία διάστημα

εμπιστοσύνης 95%, τότε αυξάνεται ο αριθμός των εθελοντών μέχρι τον αριθμό 20 ή και 25. Αν και με 25εθελοντές δεν πληρείται το διάστημα εμπιστοσύνης 95% τότε η δοκιμασία απορρίπτεται . (21)

1.7.5 ΠΙΘΑΝΑ ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΤΟΥ SPF

Έχει αποδειχθεί ότι η τιμή SPF που προσδιορίζεται πειραματικά από τις εργαστηριακές συνθήκες με τη χρήση του ηλιακού προσομοιωτή, απέχει από την πειραματική που θα μπορούσε να προσδιορισθεί υπό την επίδραση της ηλιακής ακτινοβολίας και αυτό διότι είναι αδύνατη η απόλυτη αντιγραφή του ηλιακού φάσματος από τον ηλιακό προσομοιωτή. Από την άλλη πλευρά είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός σε εργαστηριακές και αυστηρά καθορισμένες συνθήκες , ώστε να εξασφαλίζεται η επαναληψιμότητα των πειραμάτων ακόμα και όταν αυτά διεξάγονται από εργαστήρια σε διάφορες χώρες. Παρακάτω αναφέρονται κάποια από τα προβλήματα που έχουν παρουσιασθεί στον καθορισμό των εργαστηριακών συνθηκών.

1) Διασπορά ερυθματογόνων μηκών κύματος στο φάσμα εκπομπής του προσομοιωτή

Η σχετική ένταση του κάθε μήκους κύματος που εκπέμπεται από τον προσομοιωτή καθώς και το ερυθθήμα που θα προκληθεί από κάθε μήκος κύματος επηρεάζουν την πειραματική τιμή SPF. Διαφορές στην ένταση μηκών κύματος που είναι ισχυρά ερυθματογόνα επηρεάζουν σημαντικά την πειραματική τιμή SPF. Επομένως, θα πρέπει να ρυθμίζεται η εκπομπή του προσομοιωτή έτσι ώστε να είναι πάντα συγκεκριμένη η αναλογία συμμετοχής των ισχυρά ερυθματογόνων μηκών κύματος. Στο πρωτόκολλο COLIPA αναφέρεται ότι η ερυθματογόνος περιοχή 290-310 nm δεν πρέπει να συμμετέχει στο φάσμα εκπομπής λιγότερο από 46 και περισσότερο από 67%.

2) Συμμετοχή της UVA περιοχής στο φάσμα εκπομπής του προσομοιωτή-Φάσμα απορρόφησης καλλυντικού προϊόντος

Η πειραματική τιμή SPF εξαρτάται από:

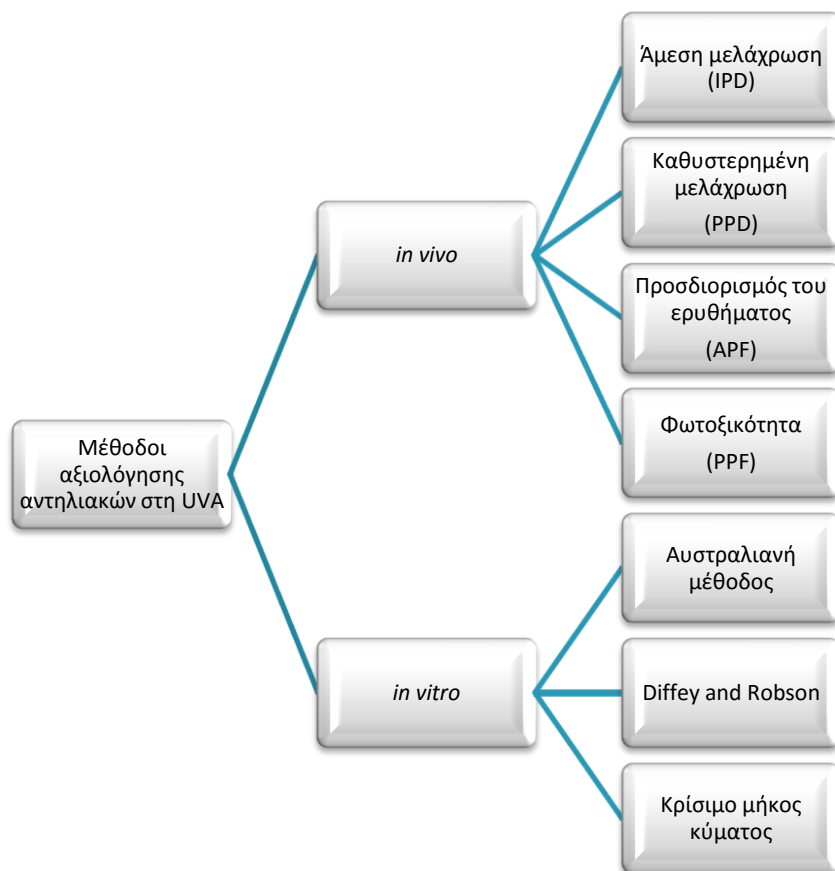
- A. τη συμμετοχή της UVA περιοχής στο φάσμα εκπομπής του προσομοιωτή και
- B. Το φάσμα απορρόφησης του καλλυντικού προϊόντος δηλαδή αν το καλλυντικό προϊόν απορροφά μόνο στην UVB ή και στην UVA περιοχή (αντηλιακά ευρέως φάσματος)

Έχει αποδειχθεί ότι :

- I. Η απόκλιση της πειραματικής τιμής από την πραγματική είναι μεγαλύτερη στα καλλυντικά προϊόντα που περιέχουν μόνο UVB φίλτρα σε σύγκριση με τα ευρέως φάσματος και
- II. Η πειραματική τιμή SPF σε σύγκριση με την πραγματική υπολογίζεται μεγαλύτερη όταν ο προσομοιωτής εκπέμπει ακτινοβολία με μεγάλη αναλογία σε μικρά μήκη κύματος (UVB) και μικρότερη όταν ο προσομοιωτής εκπέμπει σε μεγαλύτερα μήκη κύματος (UVA). Το λάθος ελαχιστοποιείται όταν η εκπομπή του προσομοιωτή είναι σε ενδιάμεσα μήκη κύματος του φάσματος απορρόφησης του καλλυντικού προϊόντος. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο λάθος ± 3 μονάδες SPF είναι επιτρεπτό για ένα προϊόν το οποίο έχει SPF γύρω στο 15 και μικρή UVA προστασία. (22)

1.8 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΝΤΗΛΙΑΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΣΤΗ UVA ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ.

Οι μέθοδοι που έχουν προταθεί για την αξιολόγηση των αντηλιακών προϊόντων στη UVA ακτινοβολία είναι *in vivo* και *in vitro* (Σχήμα 1).



Σχήμα 1: *in vivo* και *in vitro* μέθοδοι αξιολόγησης των αντηλιακών προϊόντων στη UVA ακτινοβολία.

1.8.1 IN VIVO

Βασίζονται όλες στην παρατήρηση και τον προσδιορισμό των κλινικών ανταποκρίσεων του δέρματος όπως η μελάγχρωση και το ερύθημα που προκαλούνται από την UVA ακτινοβολία. Οι κυριότερες είναι οι εξής :

1) Μέθοδος της άμεσης μελάγχρωσης (immediate Pigment Darkening, IPD)

Προσδιορίζεται η μελάγχρωση που προκαλείται αμέσως μετά την έκθεση των εθελοντών στη UVA ακτινοβολία. Πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η ταχύτητα αφού η παρατήρηση γίνεται αμέσως μετά την ακτινοβολία και ότι δεν απαιτείται η χρήση υψηλών δόσεων ακτινοβολίας .

2) Μέθοδος της καθυστερημένης μελάγχρωσης (Persistent Pigment Darkening, PPD)

Είναι παρόμοια με τη μέθοδο που ακολουθείται για τον προσδιορισμό του SPF αλλά χρησιμοποιεί κυρίως την UVA ακτινοβολία για να προκαλέσει όχι ερύθημα αλλά καθυστερημένη μελάγχρωση , η οποία εκτιμάται αρκετές ώρες μετά την ακτινοβολία. Ο δείκτης προστασίας προσδιορίζεται ως το πηλίκο της δόσης που απαιτείται για να προκαλέσει ελάχιστη αντιληπτή μελάγχρωση στο προστατευμένο με αντηλιακό προϊόν δέρμα προς τη δόση που απαιτείται για να προκαλέσει την ίδια μελάγχρωση σε μη προστατευμένο δέρμα. Θεωρητικά ο καταναλωτής που χρησιμοποιεί αντηλιακό με προϊόν με εκτίμηση PPD 10 είναι 10 φορές περισσότερο προστατευμένος στην UVA ακτινοβολία από ότι αν δεν το χρησιμοποιούσε. (23)

3) Μέθοδος προσδιορισμού του ερυθήματος (Erythematous UVA-Protection Factor, APF)

Προσδιορίζεται το ερύθημα που προκαλείται 4-6 ώρες μετά την έκθεση εθελοντών σε όχι ιδιαίτερα υψηλές δόσεις UVA ακτινοβολίας.

4) Μέθοδος της φωτοξικότητας (Phototoxic Protection Factor, PPF)

Μετράται το ερύθημα ή η μελάγχρωση που προκαλείται είτε από υψηλή δόση UVA σε εθελοντές με ανθεκτικό δέρμα είτε από μικρότερη δόση UVA

1. Σε φωτοευαίσθητους εθελοντές
2. Σε υγιείς εθελοντές φωτοευαισθητοποιημένους με λήψη 8-μεθοξυψωραλένιου, που θεωρείται UVA φωτοευαισθητοποιός ουσία.

(22) (24)

1.8.2 IN VITRO

Βασίζονται στη λήψη φασμάτων απορρόφησης στην UV περιοχή με φωτόμετρο μονοχρωματικής ακτινοβολίας σπανιότερα διαλύματος και συνήθως λεπτού υμενίου ($2\text{mg}/\text{cm}^2$) του αντηλιακού προϊόντος. Σε σύγκριση με τις *in vivo*, οι *in vitro* είναι πιο οικονομικές και δεν χρησιμοποιούν εθελοντές, αλλά δεν είναι τόσο ακριβείς στην πρόβλεψη της προστασίας του προϊόντος. Η τραχύτητα του υποστρώματος πάνω στο οποίο τοποθετείται το υμένιο, η τυχόν απορρόφηση του προϊόντος από το υπόστρωμα, ο τρόπος εφαρμογής και η αλληλεπίδραση των εκδόχων με το υπόστρωμα είναι παράγοντες που επηρεάζουν τις μεθόδους αυτές .

1) Αυστραλιανή μέθοδος

Βασίζεται στον προσδιορισμό της απορρόφησης της UV ακτινοβολίας διαλύματος του αντηλιακού προϊόντος ή λεπτού υμενίου σε υπόστρωμα χαλαζία. Δεν θεωρείται ιδιαίτερα αξιόπιστη. (25)

2) Μέθοδος Diffey and Robson

Χρησιμοποιείται φωτόμετρο διπλής δέσμης. Το καλλυντικό προϊόν απλώνεται σε λεπτό υμένιο σε κατάλληλα διαμορφωμένο πλαστικό υπόστρωμα. Ύστερα λαμβάνεται το φάσμα απορρόφησης του προϊόντος στην υπεριώδη περιοχή πριν και μετά την ακτινοβολήση του με καθορισμένη δόση υπεριώδους ακτινοβολίας. Προσδιορίζονται *in vitro* η τιμή SPF, ο παράγοντας προστασίας UVA (UVAPF, UVA Protection Factor), αλλά μετράται και η σχετική απορρόφηση της UVB ακτινοβολίας έναντι στην UVA και προσδιορίζεται ο λόγος της απορρόφησης UVA/UVB. (26)

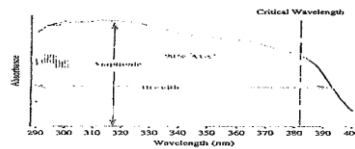
Η μέθοδος προτείνεται από την COLIPA και θεωρείται ότι δίνει αποτελέσματα συγκρίσιμα με αυτά που προκύπτουν από την *in vivo* PPD μέθοδο. Εφαρμόζεται κυρίως σε υγρά προϊόντα αλλά υπάρχει και η δυνατότητα με την κατάλληλη διαφοροποίηση και για στερεά π.χ. πούδρες με αντηλιακή προστασία.

3) Μέθοδος κρίσιμου μήκους κύματος (Critical Wavelength, $\lambda_{\text{critical}}$, λ_c)

Απλώνεται αντηλιακό προϊόν σε ειδικά διαμορφωμένο υπόστρωμα. Λαμβάνεται το φάσμα απορρόφησης του αντηλιακού προϊόντος από 290 μέχρι 400 nm και ορίζεται ως κρίσιμο μήκος κύματος ($\lambda_{\text{critical}}$, λ_c) το μήκος κύματος που αντιστοιχεί στο 90% του ολοκληρώματος, δηλαδή στο 90% του εμβαδού της καμπύλης απορρόφησης (90% Area Under the Curve, AUC). Το κρίσιμο μήκος κύματος υπολογίζεται από την εξίσωση :

$$\int_{290}^{\lambda_c} A(\lambda)d\lambda = 0,9 \int_{290}^{400} A(\lambda)d\lambda$$

Όσο μεγαλύτερο είναι το κρίσιμο μήκος κύματος τόσο μεγαλύτερη είναι η προστασία απέναντι στην UVA ακτινοβολία.



Διάγραμμα 3: Απορρόφησης (Absorbance) – μήκους κύματος (Wavelength)

Τονίζεται ότι δυο προϊόντα το οποία έχουν ίδιο λ_c δεν σημαίνει ότι έχουν την ίδια UVA προστασία και ότι τα αποτελέσματα των *in vitro* μεθόδων θα πρέπει πάντα να συνεκτιμώνται με τις *in vivo* αξιολογήσεις. Αν δυο αντηλιακά προϊόντα A και B έχουν το ίδιο λ_c αλλά έχουν τιμές SPF *in vivo* , 15 το προϊόν A και 30 το προϊόν B, αντίστοιχα, τότε σύμφωνα με την εξίσωση υπολογισμού του λ_c το προϊόν B έχει μεγαλύτερη UVA προστασία από το A. Με άλλα λόγια όταν η τιμή του SPF αυξάνεται με την προσθήκη UVB φίλτρου θα πρέπει να υπάρχει αντίστοιχη αύξηση και στην UVA προστασία έτσι ώστε να διατηρηθεί το εμβαδόν της καμπύλης απορρόφησης και να είναι το κρίσιμο μήκος κύματος ίδιο. Πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι ο υπολογισμός ότι κρίσιμου μήκους κύματος δεν εξαρτάται από το πάχος του εφαρμοζόμενου υμενίου. Επιπλέον, δεν εξετάζονται ξεχωριστά τα αποτελέσματα της UVA και UVB ακτινοβολίας όπως σε κάποιες *In vivo* μεθόδους. (22) (27)

Κεφάλαιο 2

Αντηλιακά Φίλτρα

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται τα επιτρεπόμενα UV φίλτρα στην Ευρώπη, η ταξινόμηση αυτών σε κατηγορίες για την καλύτερη κατανόηση της σχέσης μεταξύ της χημικής τους δομής, της ικανότητας UV απορρόφησης και των φυσικοχημικών τους ιδιοτήτων. Τέλος, αναπτύσσεται αναλυτικά ο μηχανισμός δράσης των αντηλιακών φίλτρων.

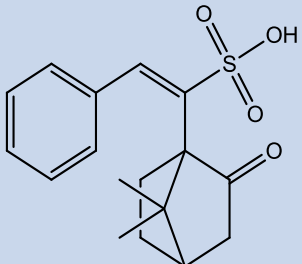
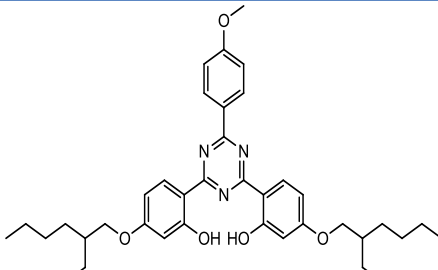
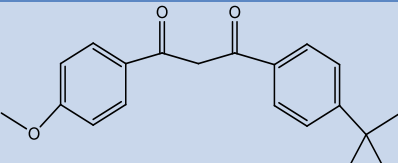
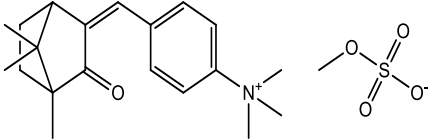
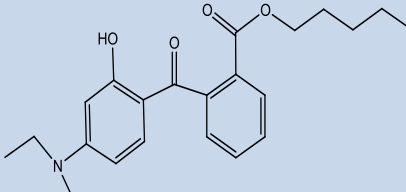
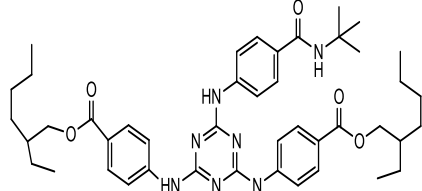
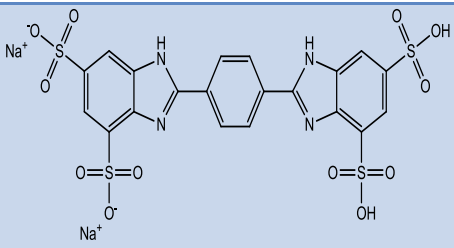
2.1 ΑΝΤΗΛΙΑΚΑ ΦΙΛΤΡΑ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ

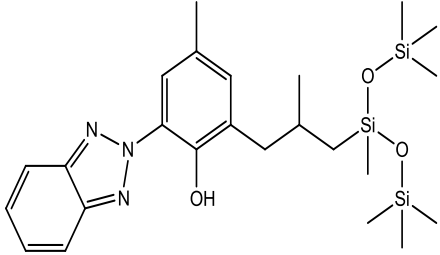
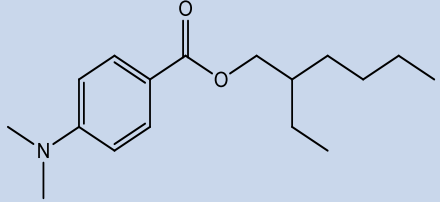
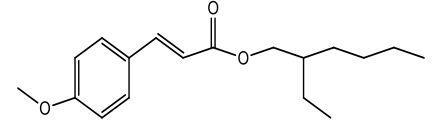
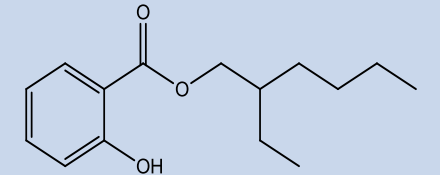
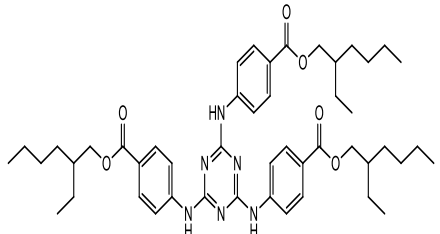
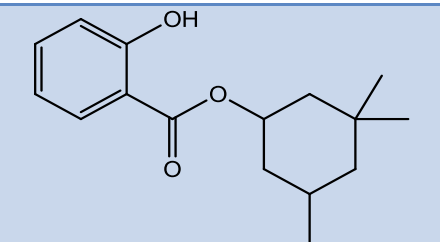
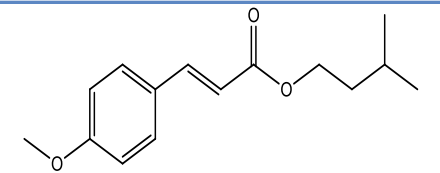
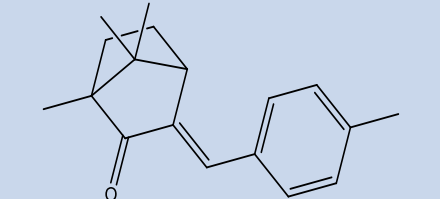
Τα αντηλιακά προϊόντα αποτελούν καλλυντικά προϊόντα σύμφωνα με την οδηγία 76/768/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 27^{ης} Ιούλη 1976 (Cosmetics Directive) περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών των αναφερομένων στα καλλυντικά προϊόντα. Η ντιρεκτίβα «The Cosmetics Directive», είναι η πρωταρχική νομοθεσία που ρυθμίζει την παραγωγή και εμπορία καλλυντικών προϊόντων. Ορίζει ένα καλλυντικό ως «κάθε ουσία ή παρασκεύασμα που προορίζεται να τοποθετηθεί σε επαφή με τα διάφορα εξωτερικά μέρη του ανθρώπινου σώματος (επιδερμίδα, μαλλιά, νύχια, χείλη και εξωτερικά γεννητικά όργανα) ή με τα δόντια και τους βλεννογόνους της στοματικής κοιλότητας, με αποκλειστικό ή κύριο σκοπό τον καθαρισμό τους, τον αρωματισμό τους, τη μεταβολή της εμφάνισης ή / και τη διόρθωση των σωματικών οσμών ή / και την προστασία τους ή τη διατήρησή τους σε καλή κατάσταση.»

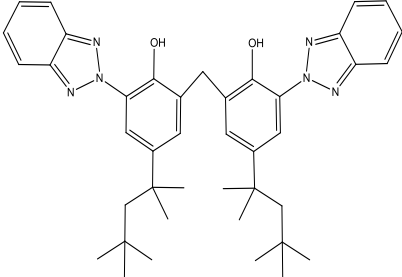
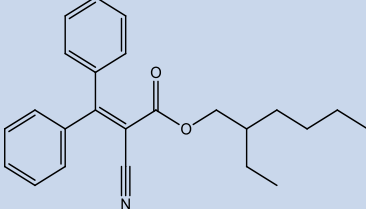
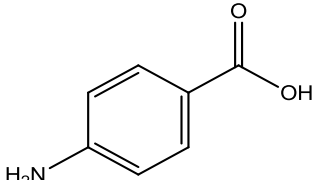
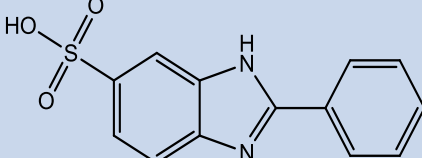
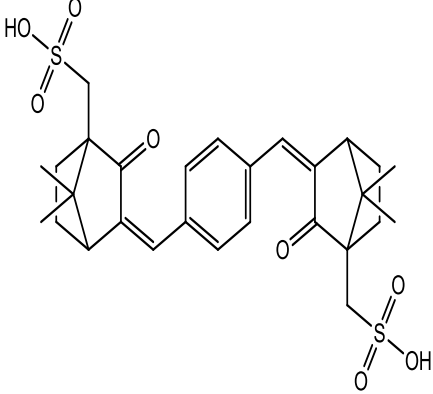
Η Ευρωπαϊκή Ένωση Καλλυντικών και Αρωματοποιίας Colipa συλλέγει, αξιολογεί, και παρουσιάζει στοιχεία για όλα τα UV φίλτρα που χρησιμοποιούνται στην Ευρώπη και αναλόγως προβαίνει σε συστάσεις προς την Ευρωπαϊκή Οικονομική Επιτροπή για την προσθήκη ή αφαίρεση των συστατικών.

Πίνακας 5: UV φίλτρα που επιτρέπονται στην Ευρώπη

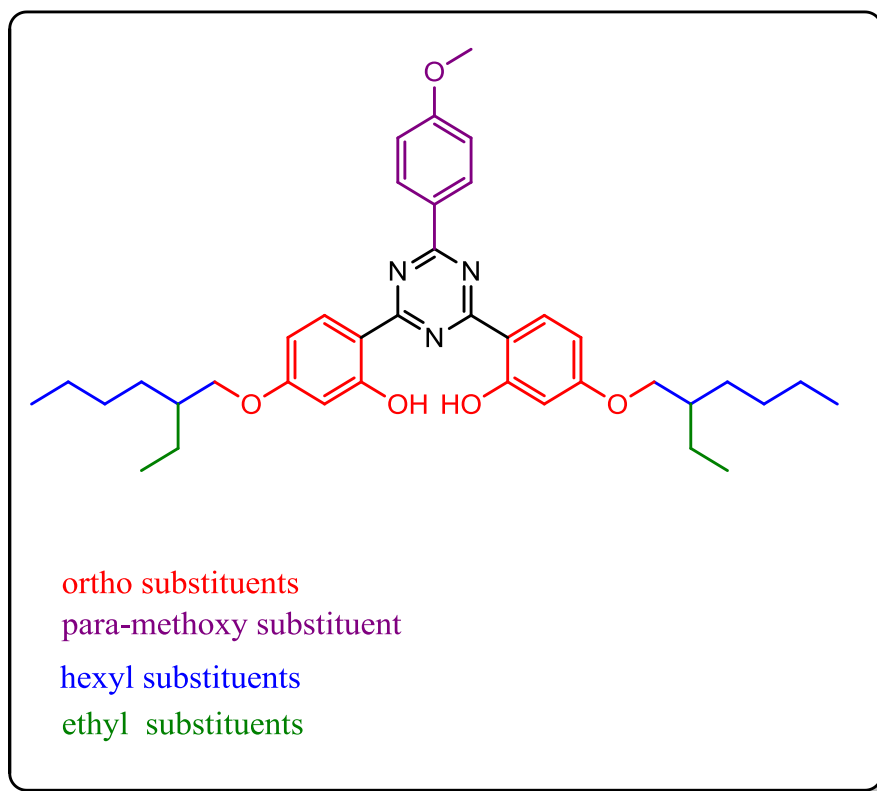
ΕΕ: Επιτρεπόμενα UV φίλτρα		
INCI ή άλλη ονομασία	Μοριακή Δομή	Μέγιστη Συγκέντρωση (%)
Benzophenone-3		10
Benzophenone-4		5 (of acid)
3-Benzylidene camphor		2

<p>Benzylidene camphor sulfonic acid</p>		<p>6 (expressed as acid)</p>
<p>Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine</p>		<p>10</p>
<p>Butyl methoxydibenzoylmethane</p>		<p>5</p>
<p>Camphor benzalkonium methosulfate</p>		<p>6</p>
<p>Diethylamino hydroxy benzoyl hexyl benzoate</p>		<p>10</p>
<p>Diethylhexyl butamido triazone</p>		<p>10</p>
<p>Disodium phenyl dibenzimidazole tetrasulfonate</p>		<p>10 (of acid)</p>

Drometrizole trisiloxane		15
Ethylhexyl dimethyl PABA		8
Ethylhexyl methoxycinnamate		10
Ethylhexyl salicylate		5
Ethylhexyl triazone		5
Homosalate		10
Isoamyl p-methoxycinnamate		10
4-Methylbenzylidene camphor		4

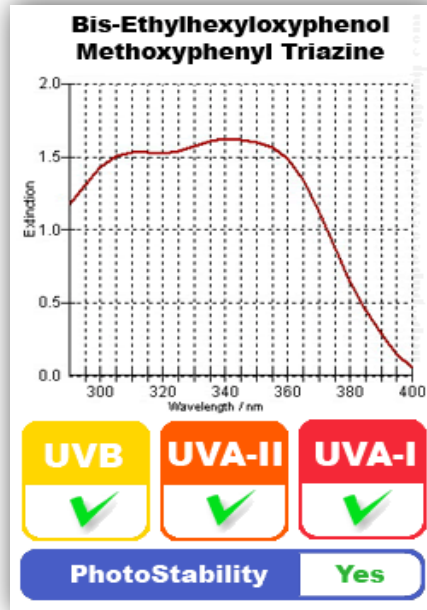
Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol		10
Octocrylene		10 (expressed as acid)
PABA		5
Phenylbenzimidazole sulfonic acid		8 (expressed as acid)
Terephthalylidene dicamphor sulfonic acid		10 (expressed as acid)
Titanium dioxide	TiO_2	25
Abbreviation: INCI, International Nomenclature of Cosmetic Ingredients		

Ο Herzog και οι συνεργάτες περιέγραψαν πρόσφατα το ευρύ φάσμα του UV φίλτρου BEMT(bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine) (28). Για την απεικόνιση των γενικών νέων τάσεων στη σύνθεση νέων μορίων, η μοριακή δομή του BEMT παρουσιάζεται εδώ



Σχήμα 2: Η χημική δομή του BEMT (bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine)

Είναι προφανές ότι η ευρέου φάσματος απορρόφηση επιτυγχάνεται λόγω του εκτεταμένου απεντοπισμού συντονισμού (resonance delocalization) σε ολόκληρο το αρωματικό μόριο (σύμφωνα με τη θεωρία του συντονισμού τα π ηλεκτρόνια και τα μη δεσμικά ηλεκτρόνια είναι πλήρως απεντοπισμένα γύρω από το αρωματικό μόριο. Ο απεντοπισμός των ηλεκτρονίων οδηγεί πάντοτε σε χαμηλότερη ενέργεια και σε μεγαλύτερη σταθερότητα των μορίων.) Οι υποκαταστάτες στη θέση όρθο επεκτείνουν την μεταφορά ηλεκτρονίων μέσω των δεσμών υδρογόνου μεταξύ των φαινολικών ομάδων και του αζώτου στον ετεροκυκλικό δακτύλιο. Ο υποκαταστάτης παρα-μεθοξυ ($-\text{OCH}_3$) στο BEMT λειτουργεί ως δότης ηλεκτρονίων, μειώνοντας τις ενεργειακές απαιτήσεις ακόμη περισσότερο, επεκτείνοντας με αυτόν τον τρόπο τη λ_{max} απορρόφηση στη UV-A. Η ανθεκτικότητα στο νερό επιτυγχάνεται με τους δύο υδρόφοβους αίθυλο- και έξυλο- υποκαταστάτες.

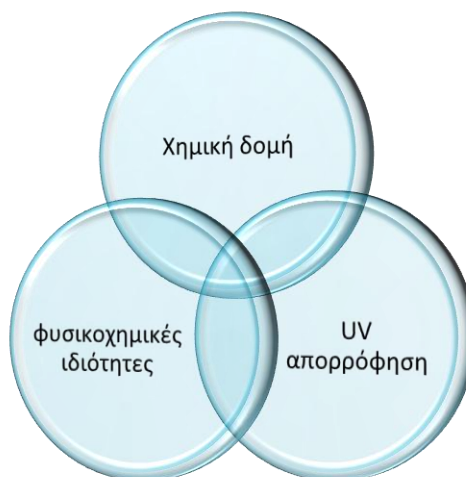


Εικόνα 8 : Καμπύλη απορρόφησης του BEMT

Τα οργανικά χημικά UV φίλτρα που εγκρίθηκαν στις ΗΠΑ, σήμερα μπορούν να ταξινομηθούν ως παράγωγα σε κατηγορίες ενώσεων τα οποία παρατίθενται παρακάτω :

1. Παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ και παρα-αμινοβενζοϊκοί εστερες (PABA and p-Aminobenzoates)
2. Σαλικυλικοί εστέρες (Salicylates)
3. Κιναμμωμικοί εστέρες (Cinnamates)
4. Βενζοφαινόνες
5. Ανθρανιλικό εστέρες (anthranilates)
6. Διβενζοϋλομεθάνια (Dibenzoylmethanes)
7. Παράγωγα καμφοράς (Camphor derivatives)
8. Διάφορες ενώσεις

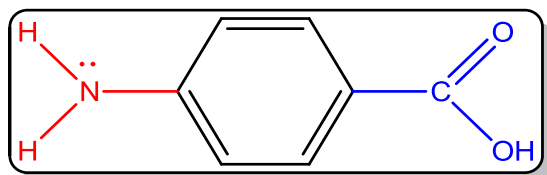
Οι παραπάνω κατηγορίες οργανικών μορίων θα επανεξεταστούν παρακάτω για να διευκρινίσουν τη σχέση μεταξύ της χημικής τους δομής, της ικανότητας UV απορρόφησης και των φυσικοχημικών τους ιδιοτήτων.



Εικόνα 9 : Σχηματική απεικόνιση μεταξύ χημικής δομής, ικανότητας απορρόφησης και φυσικοχημικών ιδιοτήτων ενός μορίου.

2.2 ΠΑΡΑ-ΑΜΙΝΟΒΕΝΖΟΪΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΠΑΡΑ-ΑΜΙΝΟΒΕΝΖΟΪΚΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ (PABA AND P-AMINOBENZOATES)

Το παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ (PABA) έχει μέγιστη απορρόφηση στα 290 nm και μοριακό συντελεστή απόσβεσης ϵ^2 14.000. Η χημική του δομή δείχνει την παρουσία δυο χαρακτηριστικών ομάδων, της αμινομάδας και την καρβοξυλομάδας, οι οποίες είναι τοποθετημένες σε παρα προσανατολισμό στον βενζολικό δακτύλιο, όπως φαίνεται στο *Σχήμα 3*.



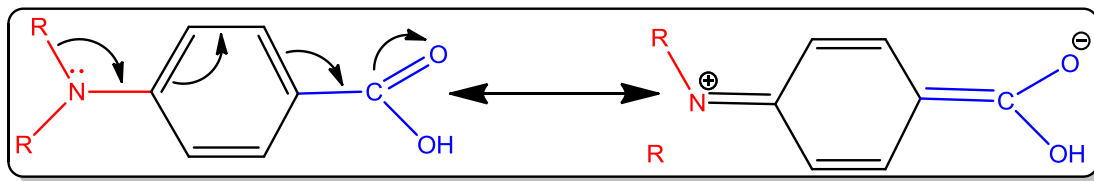
Σχήμα 3 : Παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ (PABA)

Αυτή η ιδιαίτερη διαμόρφωση μιας ομάδας που λειτουργεί ως δότης ηλεκτρονίων(-NR₂) τοποθετημένης σε παρα θέση σε σχέση με μια ομάδα που είναι

² Η ακριβής ποσότητα υπεριώδους ακτινοβολίας που απορροφάται εκφράζεται ως η μοριακή απορροφητικότητα ή ο μοριακός συντελεστής απόσβεσης, ϵ , του δείγματος. Η μοριακή απορροφητικότητα είναι μια φυσική σταθερά, χαρακτηριστική για κάθε ένωση που εξετάζεται και συνεπώς χαρακτηριστική του συγκεκριμένου ηλεκτρονικού συστήματος π του μορίου.

Ορίζεται από την εξίσωση: $\epsilon = \frac{A}{c \times l}$, όπου A= Απορρόφηση, εκφραζόμενη ως $\log \frac{I_0}{I}$, όπου I_0 είναι η ένταση της προσπίπτουσας ακτινοβολίας και I η ένταση της ακτινοβολίας που διέρχεται μέσω του δείγματος, C=συγκέντρωση σε mol/L, l = μήκος διαδρομής του δείγματος σε cm

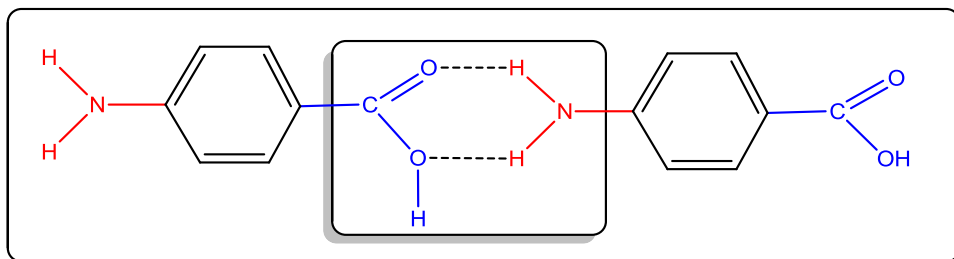
δέκτης ηλεκτρονίων(-COOH) επιτρέπει τον αποτελεσματικό απεντοπισμό του ηλεκτρονίου, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα (Σχήμα 4):



Σχήμα 4 : Απεντοπισμός ηλεκτρονίου στο παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ

Κβαντομηχανικοί υπολογισμοί έχουν δείξει ότι αυτή η ενέργεια του απεντοπισμού του ηλεκτρονίου αντιστοιχεί στις ηλεκτρονικές μεταπτώσεις που συνδέονται με την UV-B περιοχή του ηλιακού φάσματος (29). Δυστυχώς, η παρουσία αυτών των δύο εξαιρετικά πολικών ομάδων, της αμινομάδας και της καρβοξυλομάδας, που βρίσκονται μακριά ή μια από την άλλη (σε πάρα θέση), συμβάλλει σε μια σειρά προβλημάτων που καθιστούν την χρήση αυτού του προϊόντος λιγότερο ελκυστική στο εμπόριο, και συγκεκριμένα:

- Οι ελεύθερες αμίνες τείνουν να οξειδώνονται ταχέως στον αέρα και ως εκ τούτου παράγουν χρώματα.
- Οι Αμίνες και οι καρβοξυλομάδες είναι εξαιρετικά πολικές ομάδες που τείνουν να δημιουργήσουν δεσμούς υδρογόνου όπως φαίνεται στο Σχήμα 5:



Σχήμα 5 : Δεσμοί υδρογόνου μεταξύ αμινομάδας και καρβοξυλομάδας

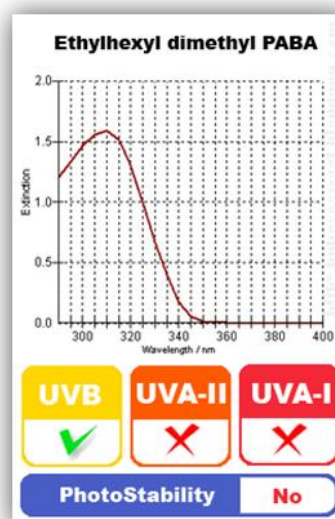
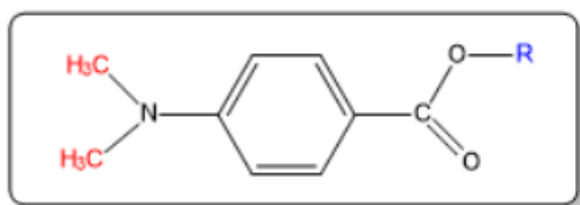
Αυτό το είδος ελκτικής διαμοριακής δύναμης οδηγεί στην δημιουργία ισχυρών δεσμών μεταξύ των μορίων, παράγοντας έτσι μια κρυσταλλική φυσική κατάσταση. Αυτή η κρυσταλλική δομή, θέτει διάφορους περιορισμούς όσον αφορά την ελεύθερη χρήση του προϊόντος στη σύνθεση καλλυντικών. Ένα κατάλληλο μαλακτικό είναι απαραίτητο να χρησιμοποιείται έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η ταχεία και η διαρκή διάλυση της PABA στο σκεύασμα.

- Η παρουσία και των δύο πολικών ομάδων, τόσο της καρβοξυλομάδας όσο και της αμινομάδας, δίνει στο μόριο μικρή διαλυτότητα στο νερό.
- Η παρουσία και των δύο πολικών ομάδων, τόσο της καρβοξυλομάδας όσο και της αμινομάδας δημιουργεί πολλούς δεσμούς υδρογόνου με τους πολικούς

διαλύτες και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την μετατόπιση του λ_{\max} από 293 nm σε μη πολικούς διαλύτες στα 266 nm σε πολικούς διαλύτες. (29)

Εκτός από τους προαναφερθέντες χημικούς περιορισμούς του PABA, αρκετές αναφορές τη δεκαετία του 80 δημιουργούν αμφιβολίες σχετικά με το κατά πόσο αυτό είναι ασφαλές να χρησιμοποιείται ως UV φίλτρο (30). Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο μειώθηκε σημαντικά η χρήση του ως αντηλιακός παράγοντας, σε παγκόσμιο επίπεδο.

Οι ερευνητές στον τομέα των αντηλιακών ανταποκρίθηκαν στην ανάγκη των καταναλωτών για καλύτερα UV φίλτρα, χρησιμοποιώντας σαν αρχικό μόριο το PABA. Συνέθεσαν το Padimate-O για να προστατεύσουν τόσο τις αμινομάδες και τις καρβοξυλικές ομάδες από τις μεταβολές του pH και από τις δυνητικές χημικές αντιδράσεις. Αποτελούσε το απόλυτο στα αντηλιακά όσον αφορά τον σχεδιασμό, καθώς οι διαμοριακές σύνδεσεις που οδηγούσαν σε όλες αυτές τις ανεπιθύμητες ιδιότητες που αναφέρθηκαν παραπάνω, μειώθηκαν. Η αλλαγή στη δομή επίσης οδήγησε σε ένα UV Φίλτρο που είναι υγρό αντί για κρυσταλλικό στερεό και επιπλέον μείωσε τα προβλήματα που συνδέονται με την πρωτοταγή αμίνη και την καρβοξυλική ομάδα που περιγράφονται παραπάνω. Ο μοριακός συντελεστής απόσβεσης είναι από τους μεγαλύτερους που βρέθηκαν ποτέ σε UVB φίλτρο στις Ηνωμένες Πολιτείες, ($\epsilon=27.300$). Είναι δηλαδή σχεδόν διπλάσιος από αυτόν του PABA ($\epsilon=14.000$). και σε αυτήν την περίπτωση επιδρά ο διαλύτης και μετατοπίζει την απορρόφηση λ_{\max} από 300 nm σε μη πολικούς διαλύτες στα 316 nm στους πολικούς. Έχει αναφερθεί ότι δεν έχει καλή φωτοσταθερότητα και γι'αυτό η χρήση

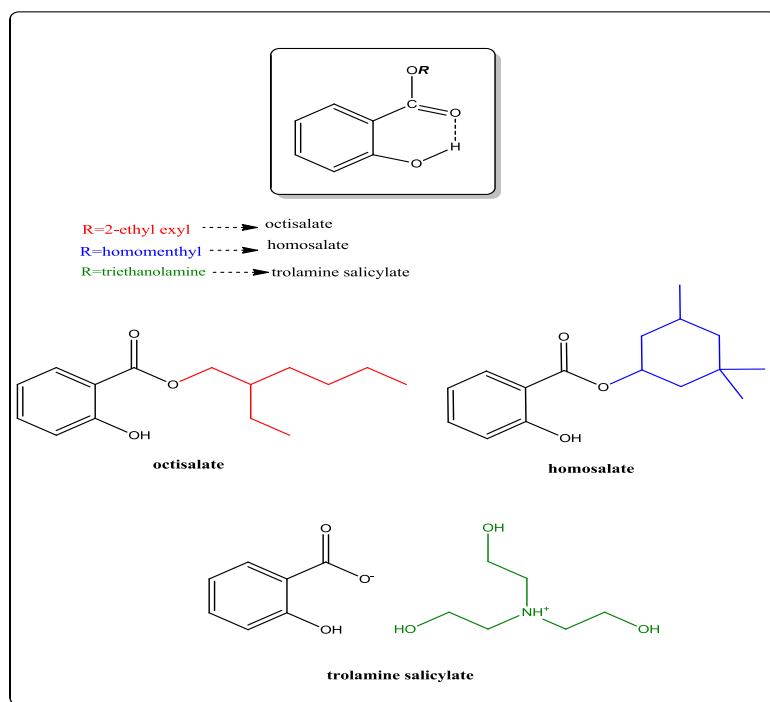


του έχει μειωθεί σε παγκόσμιο επίπεδο (31)

Εικόνα 10 : Η χημική δομή του Padimate-O και το φάσμα απορρόφησης του

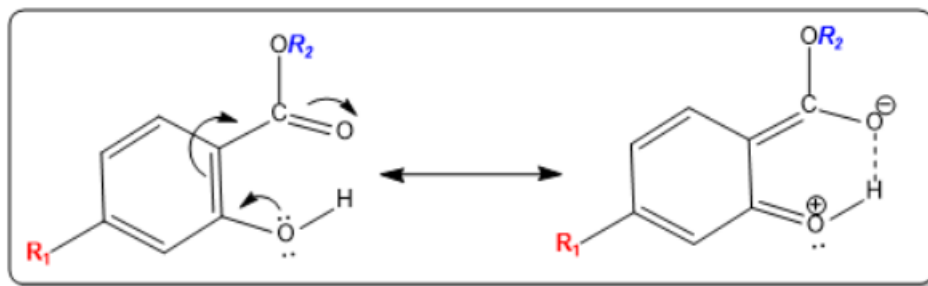
2.3 ΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ (SALICYLATES)

Τα σαλικυλικά ήταν τα πρώτα UV φίλτρα που χρησιμοποιήθηκαν στα αντηλιακά σκευάσματα (6). Μερικά σαλικυλικά παράγωγα όπως το octisalate, το homosalate και το υδατοδιαλυτό trolamine salicylate χρησιμοποιήθηκαν ευρέως στην παγκόσμια αγορά.



Σχήμα 6 : Οι χημικές δομές των octisalate, homosalate και trolamine salicylate.

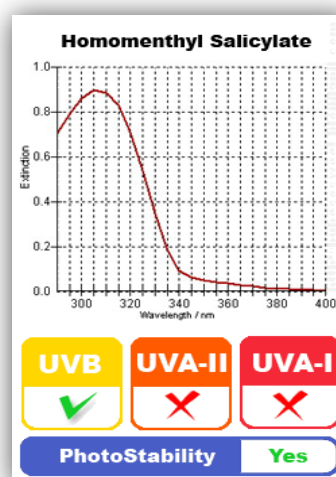
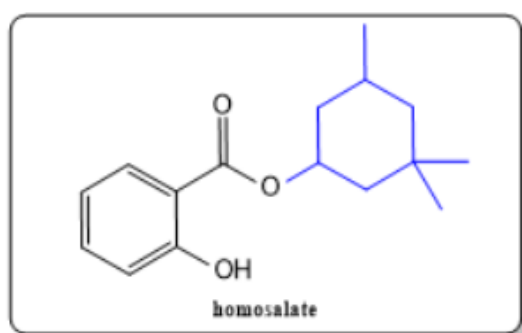
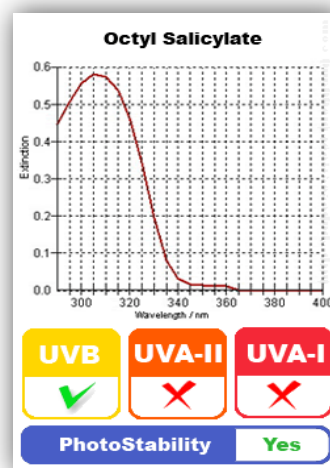
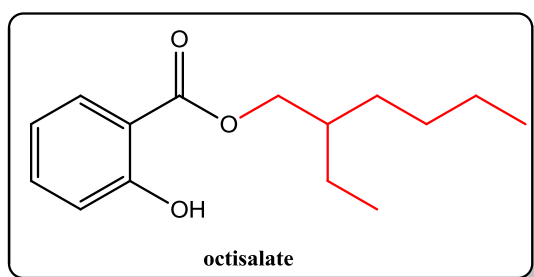
Τα σαλικυλικά είναι όρθο-διϋποκατεστημένες ενώσεις. Η διάταξη στο χώρο είναι τέτοια έτσι ώστε να δημιουργούνται δεσμοί υδρογόνου στο ίδιο μόριο, όπως φαίνεται και στη χημική του δομή. Εμφανίζουν UV απορρόφηση περίπου στα 300nm. Οι δεσμοί υδρογόνου που είναι πιθανόν να δημιουργηθούν στα σαλικυλικά, μειώνουν τις ενεργειακές απαιτήσεις που απαιτούνται προκειμένου να μετακινηθούν τα ηλεκτρόνια στη φωτοχημική τους διεγερμένη κατάσταση, όπως φαίνεται παρακάτω :



Σχήμα 7 : Η χημική δομή των σαλικυλικών εστέρων και η δημιουργία δεσμών υδρογόνου.

Τα σαλικυλικά παρ'όλο που έχουν την ιδανική απορρόφηση στην περιοχή 300-310 nm, λόγω της όρθο-διάταξης των υποκαταστατών, έχουν δυστυχώς χαμηλή μοριακή απορροφητικότητα. Η όρθο διάταξη προκαλεί στερεοχημικό συνωστισμό και τάση στο μόριο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την απόκλιση των δυο υποκαταστατών από το επίπεδο και έτσι εμποδίζεται η μετάπτωση των ηλεκτρονίων από την θεμελιώδη στην διεγερμένη κατάσταση ως εκ τούτου μειώνεται η μοριακή απορροφητικότητα (32).

Τα σαλικυλικά είναι εξαιρετικοί διαλύτες των στερεών UV φίλτρων όπως της βενζοφαινόνης και της αβοβενζόνης. Χρησιμοποιούνται πάνω από 50 χρόνια και θεωρούνται ήπιες, σταθερές και ασφαλείς ουσίες. Ο ενδομοριακός δεσμός υδρογόνου μεταξύ του υδροξυλίου και της καρβοξυλομάδας, καθιστούν τα ηλεκτρόνια λιγότερο διαθέσιμα για να αλληλεπιδράσουν με άλλα συστατικά ή με το δέρμα.

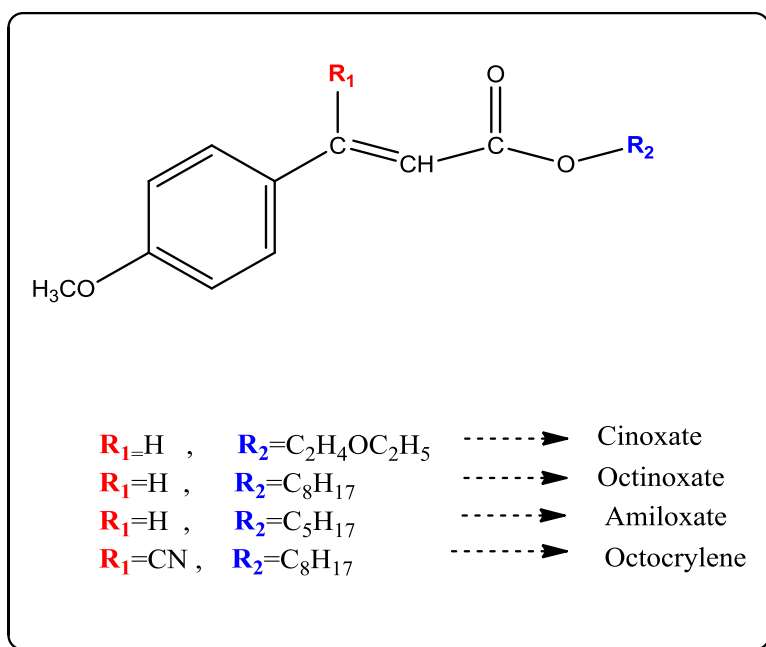


Εικόνα 11 : Οι χημικές δομές των octisalate και homosalate και τα φάσματα απορρόφησης τους.

2.4 ΚΙΝΑΜΜΩΜΙΚΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ (CINNAMATES)

Οι κιναμμωμικοί εστέρες κυρίως το octinoxate, θεωρούνται σήμερα από τα πιο δημοφιλή αντηλιακά προστατεύοντας από τις ακτίνες UV-B. Στην πραγματικότητα, υπήρχαν πάρα πολλά παράγωγα του κινναμμωμικών εστέρων στις λίστες της COLIPA και τρία έχουν εγκριθεί για χρήση στις ΗΠΑ.

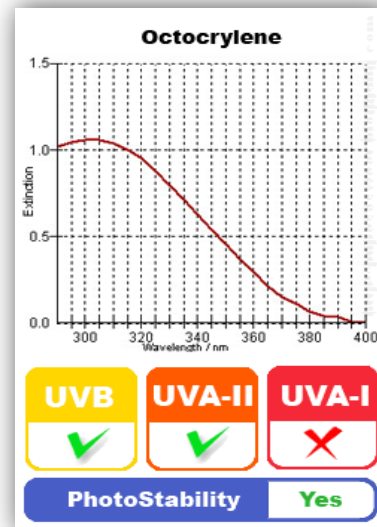
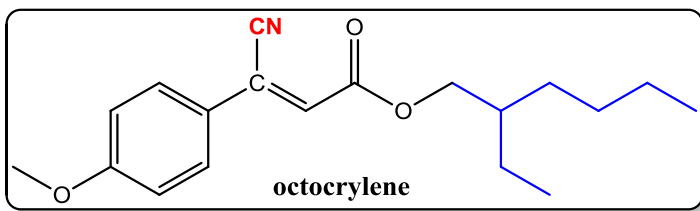
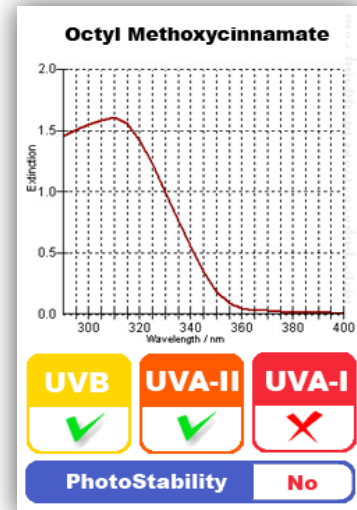
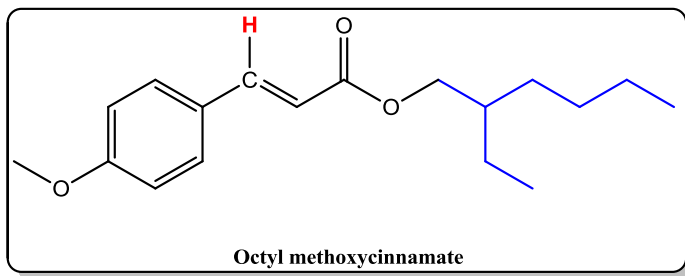
Οι κινναμμωμικοί εστέρες έχουν έναν επιπλέον ακόρεστο συζυγιακό δεσμό ενωμένο με τον αρωματικό δακτύλιο αλλά και με το τμήμα καρβονυλίου του καρβοξυλικού εστέρα. Αυτή η διαμόρφωση επιτρέπει τον απεντοπισμό του ηλεκτρονίου να συμβεί σε ολόκληρο το μόριο octinoxate (OMC, Octyl methoxycinnamate). Η ενέργεια που αντιστοιχεί στην εν λόγω ηλεκτρονιακή μετάπτωση, αντιστοιχεί σε μήκος κύματος 310nm και σε έναν αρκετά ισχυρό συντελεστή μοριακής απορροφητικότητας ($\epsilon > 23.000$). Το μόριο είναι αδιάλυτο στο νερό καθιστώντας το κατάλληλο για τα περισσότερα "αδιάβροχα" αντηλιακά.



Σχήμα 8 : Η χημική δομή των κινναμμωμικών εστέρων.

Ο οκτυλ- μεθόξυκινναμικός εστέρας εμφανίζεται σε δυο στερεοϊσομερείς μορφές, τη cis και trans και είναι γνωστό ότι η αποτελεσματικότητά του μειώνεται εξαιτίας της φωτοευαισθησίας. Άλλες αναφορές δείχνουν τη μείωση των τιμών SPF όταν ο οκτυλ- μεθόξυκινναμικός εστέρας χρησιμοποιείται συνδυαστικά με την αβοβενζόνη. Είναι ασφαλές και εξακολουθεί να είναι το πιο δημοφιλές σε χρήση UV φίλτρο παγκοσμίως.

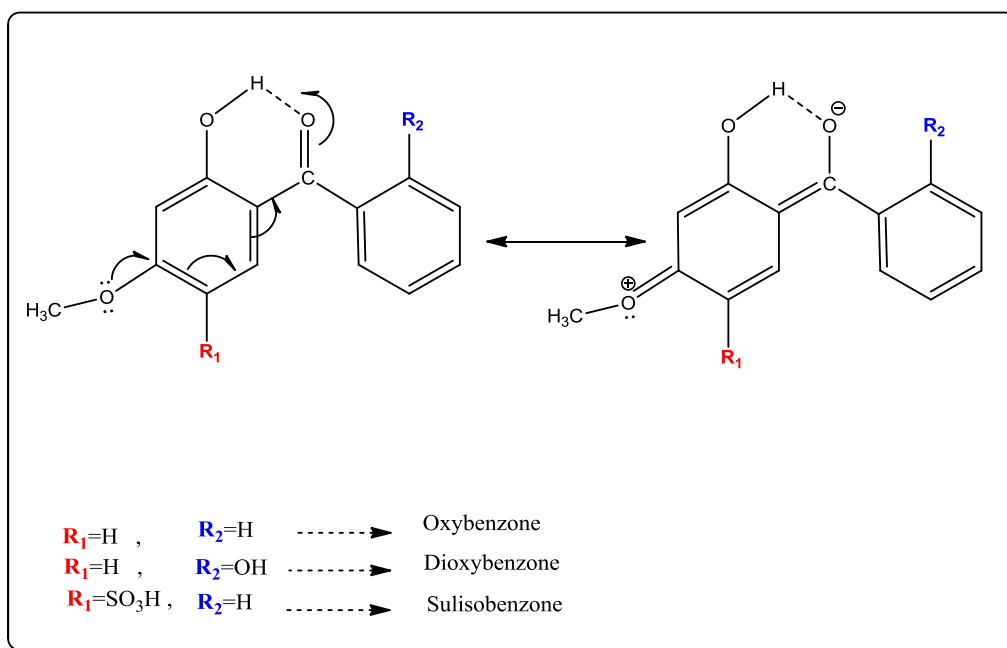
Ένα άλλο παράγωγο του κινναμωμικού που χρησιμοποιείται σήμερα είναι το octocrylene το οποίο απορροφά στα 303 nm και έχει μοριακή απορροφητικότητα $\epsilon=12.600$.



Εικόνα 12 : Οι χημικές δομές των octyl methoxycinnamate και octocrylene και τα φάσματα απορρόφησης τους.

2.5 ΒΕΝΖΟΦΑΙΝΟΝΕΣ

Οι βενζοφαινόνες είναι η μόνη κατηγορία των ενώσεων που ανήκει στις κετόνες. Η αβοβενζόνη είναι δικετόνη με πολύ επιθυμητές χημικές ιδιότητες. Ο απεντοπισμός συντονισμού στις βενζοφαινόνες, όπως και σε όλες τις άλλες προαναφερθείσες κατηγορίες, υποβοηθείται από την ύπαρξη μιας ομάδας που είναι δότης ηλεκτρονίων είτε στην όρθο είτε στη παρα θέση ή και στις δυο θέσεις. Η ομάδα που είναι δέκτης ηλεκτρονίων, στη προκειμένη περίπτωση το καρβονύλιο, συμμετέχει στο φαινόμενο του συντονισμού, για τον απεντοπισμό του ηλεκτρονίου, όπως φαίνεται στο **Σχήμα 9** :



Σχήμα 9 : Η χημική δομή των βενζοφαινονών και η σχηματική απεικόνιση απεντοπισμού του ηλεκτρονίου

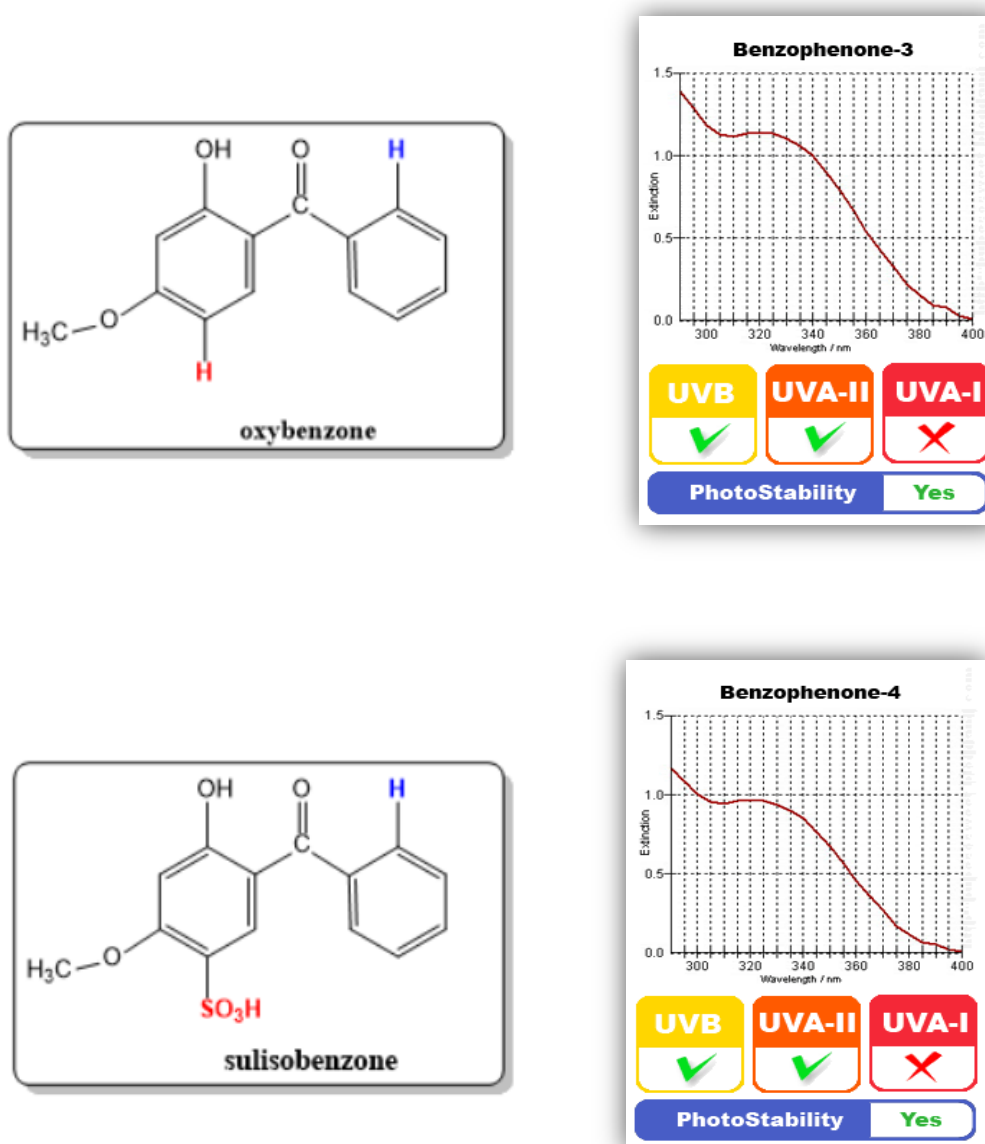
Οι αρωματικές κετόνες, σε αντίθεση με τους εστέρες που αναφέρθηκαν νωρίτερα, συντονίζονται πιο εύκολα, συνεπώς απαιτούν μικρότερη κβαντική ενέργεια και άρα υψηλότερο μήκος κύματος (άνω των 320nm). Γι'αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται ως UV-A φίλτρα.

Τα μειονεκτήματα της χρήσης των βενζοφαινονών ως UV φίλτρα οφείλεται σε πολλούς παράγοντες.

- Οι αρωματικές κετόνες διαφέρουν χημικά από τους εστέρες. Οι εστέρες σε αντίθεση με τις κετόνες, μπορούν να υδρολύονται *in vivo*, παράγοντας παραπροϊόντα τα οποία το σώμα μπορεί να μεταβολίσει (ένας μηχανισμός αποτοξίνωσης). Υπάρχουν στατιστικές αναφορές που

δείχνουν ότι ασθενείς εμφάνισαν περισσότερες αλλεργικές αντιδράσεις στην οξυβενζόνη (oxybenzone ή benzophenone-3) από ότι στο παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ (PABA). (33)

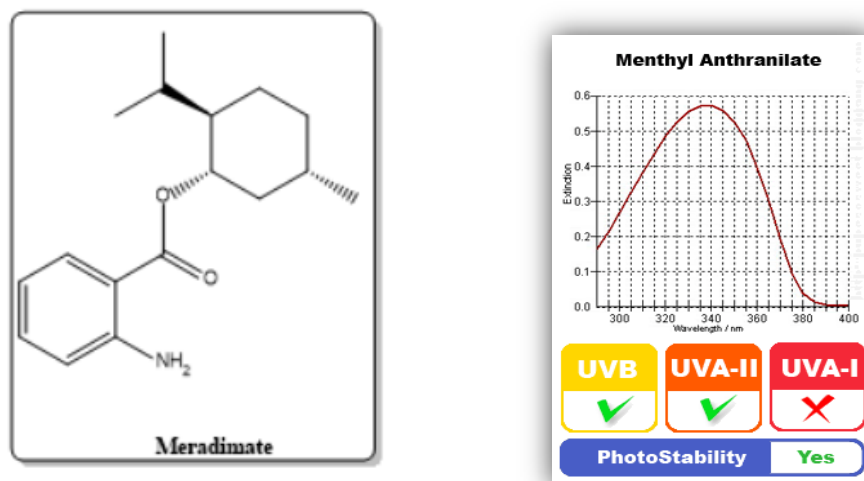
- Τα προϊόντα αυτά είναι πάντα στερεά και είναι δύσκολο να διαλυθούν, συνεπώς είναι δύσκολα στον χειρισμό κατά τη δημιουργία των καλλυντικών συνθέσεων.
- Η απορρόφηση εμφανίζει δυο μέγιστα, ένα λ_{\max} στα 290 nm (UV-B) και ένα άλλο γύρω στα 330nm όπου είναι μετά βίας μέσα στη UV-A περιοχή.



Εικόνα 13 : Οι χημικές δομές των oxybenzone και sulisobenzene και τα φάσματα απορρόφησης τους.

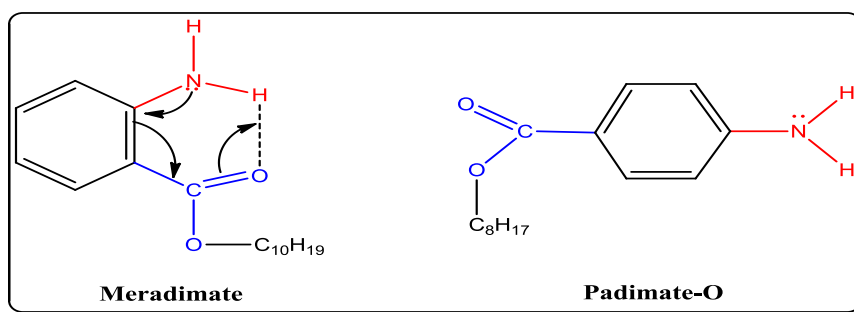
2.6 ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ (ANTHRANILATES)

Τα ανθρανιλικά ή ορθο-αμινοβενζοϊκά, είναι μια ενδιαφέρουσα κατηγορία των UV φίλτρων.



Εικόνα 14 : Η χημική δομή του Meradimate και το φάσμα απορρόφησης του.

Αυτή η κατηγορία ενώσεων αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα για την κατανόηση της επίδρασης της χημικής δομής στα χαρακτηριστικά της απορρόφησης UV. Το Meradimate έχει απορρόφηση λ_{\max} στα 336 nm ενώ το Padimate-O, παραδιϋποκατεστημένος αμινοβενζοϊκός εστέρας, απορροφά μόλις στα 307 nm. Η μεγάλη διαφορά των 29 nm, οφείλεται σαφώς στην ευκολία απεντοπισμού του ηλεκτρονίου σε ορθο-υποκατεστημένες ενώσεις το οποίο οδηγεί επίσης σε ένα χαμηλότερο συντελεστή μοριακής απόσβεσης ϵ στα ανθρανιλικά σε σχέση με των παρα-αμινοβενζοϊκών εστέρων, με έναν τρόπο ανάλογο με αυτόν που περιγράφεται για τα σαλικυλικά. Και σε αυτή την περίπτωση, η όρθο διάταξη προκαλεί στερεοχημικό συνωστισμό και τάση στο μόριο και ως εκ τούτου αποκλίνουν οι δυο υποκαταστάτες από το επίπεδο, μειώνοντας την ένταση της απορρόφησης. Το φαινόμενο ονομάζεται "όρθο επίδραση" και έχει παρατηρηθεί σε πολλές οργανικές ενώσεις



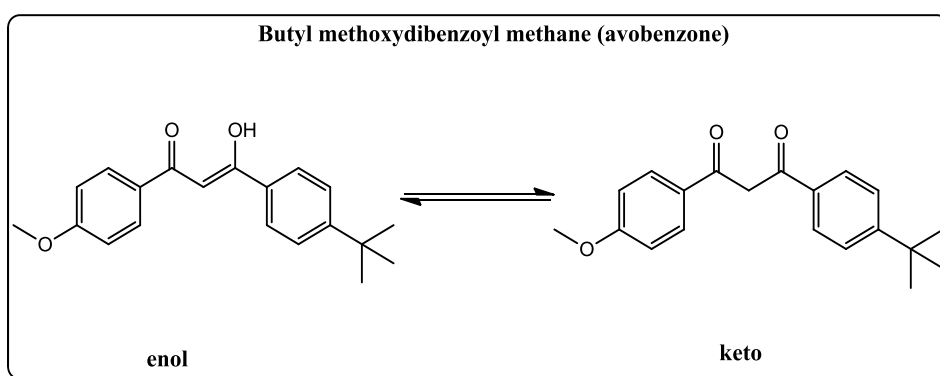
Σχήμα 10 : Το Meradimate είναι ορθο-υποκατεστημένη ενώση ενώ το Padimate-O είναι παρα-υποκατεστημένη ένωση.

Τα ανθρανιλικά, όπως και τα σαλικυλικά, είναι σταθερές και ασφαλείς ενώσεις πράγμα που οφείλεται στην ορθο-διυποκατεστημένη σχέση και, όπως και στα σαλικυλικά, δεν επηρεάζεται το λ_{\max} από τους άλλους διαλύτες των καλλυντικών σκευάσματος. (29)

2.7 ΔΙΒΕΝΖΟΥΛΟΜΕΘΑΝΙΑ (DIBENZOYLMETHANES)

Τα διβενζουλομεθάνια ή υποκατεστημένες δικετόνες, είναι μια σχετικά νέα κατηγορία UV φίλτρων. Μόνο η αβοβενζόνη (avobenzone) έχει πλέον εγκριθεί για χρήση στις ΗΠΑ, ενώ στην Ευρώπη έχουν εγκριθεί τρεις ακόμη ενώσεις.

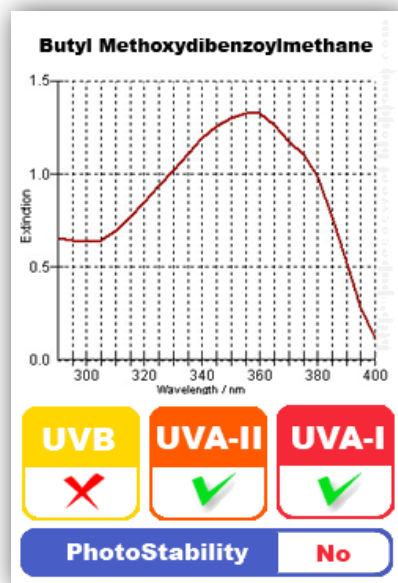
Αυτή η κατηγορία των UV φίλτρων εμφανίζει ιδιότητες που προκύπτουν από την ταυτομέρεια της κετο-ενόλης. Η κετονική μορφή αυτών των ενώσεων έχει λ_{\max} στα 260 nm ενώ η ενολική μορφή έχει λ_{\max} άνω των 350 nm και επομένως είναι κατάλληλη για προστασία έναντι στην UV-A ακτινοβολία.



Σχήμα 11 : Η αβοβενζόνη στην ενολική της και κετονική της μορφή.

Τα παράγωγα των διβενζουλομεθανίων έχουν εξαιρετικά υψηλούς μοριακούς συντελεστές απόσβεσης (30.000). Ωστόσο έχουν χαμηλή φωτοσταθερότητα. Σε αρκετές αναφορές (34) έχει καταγραφεί ο φωτοϊσομερισμός διαφόρων χημικών

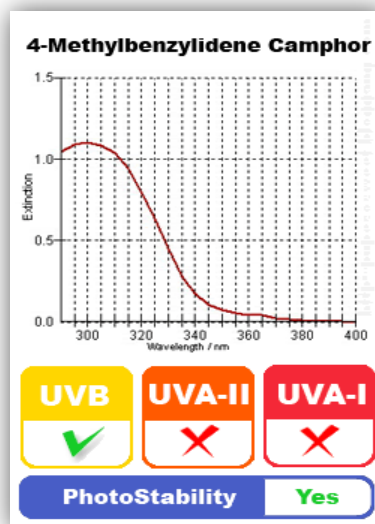
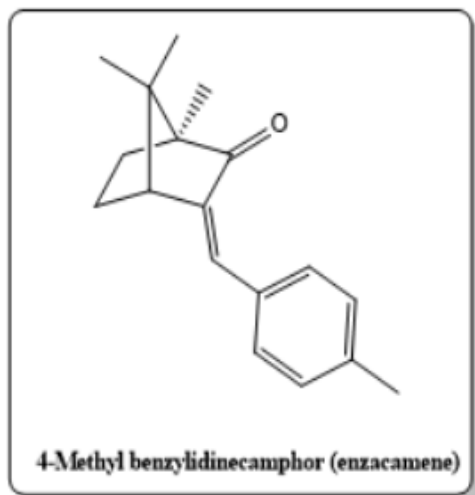
αντηλιακών. Η αβοβενζόνη είναι σχετικά φωτοσταθής ένωση εάν συνδυαστεί με ακατάλληλους φορείς στη χημική φόρμουλα.



Εικόνα 15 : Φάσμα απορρόφησης της αβοβενζόνης.

2.8 ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΚΑΜΦΟΡΑΣ (CAMPHOR DERIVATIVES)

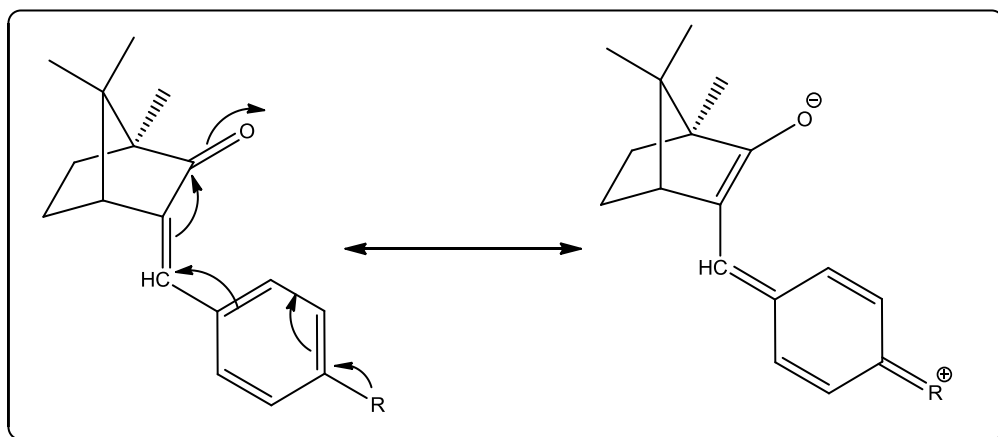
Έξι δικυκλικές ενώσεις έχουν εγκριθεί στην Ευρώπη και μόνο η enzacamene εξετάζεται για χρήση στις ΗΠΑ.



Εικόνα 16 : Η χημική δομή της enzacamene και το φάσμα απορρόφησης της.

Τα περισσότερα από αυτά τα παράγωγα είναι στερεά και έχουν υψηλή μοριακή απορροφητικότητα $\epsilon > 20.000$ και απορροφούν στην UV-B περιοχή στα 290-300 nm.

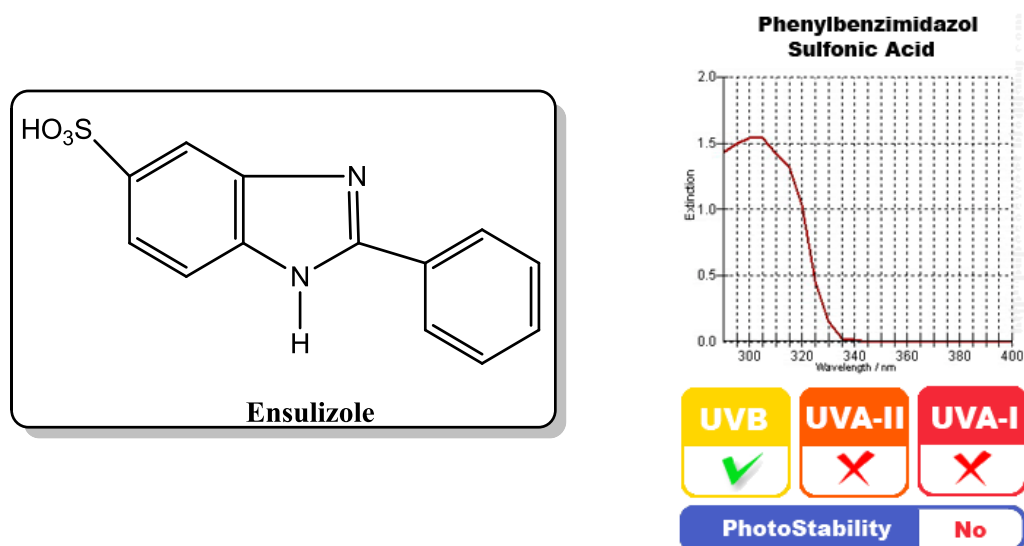
Οφείλουν την φωτοσταθερότητα τους (35) στον απεντοπισμό του ηλεκτρονίου στο μόριο λόγω συντονισμού όπως φαίνεται στο Σχήμα 12 :



Σχήμα 12 : Σχηματική απεικόνιση απεντοπισμού του ηλεκτρονίου λόγω συντονισμού στην enzacamene.

2.9 ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

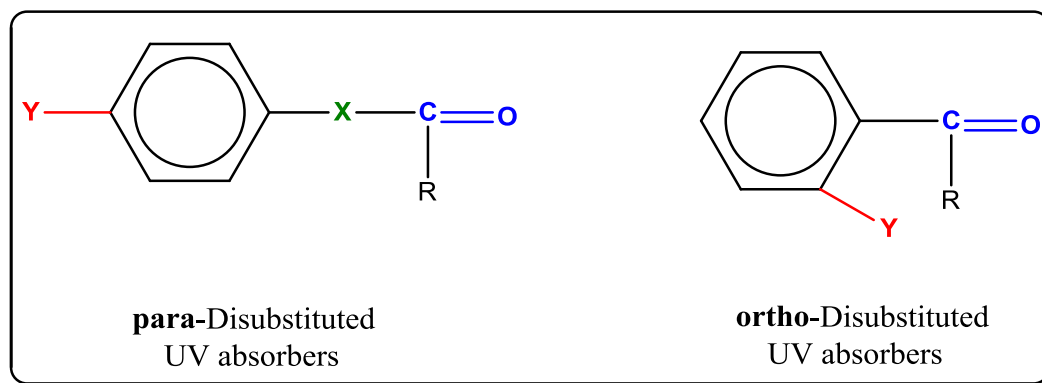
Το 2-Φαινυλ-5-βενζιμιδαζολο-σουλφονικό οξύ (ensulizole) έχει κάποια διαλυτότητα στο νερό, είναι λευκή σκόνη με υψηλό σημείο τήξης (410⁰C), επηρεάζεται από τις μεταβολές του pH και χρησιμοποιείται σε περιορισμένες ποσότητες στις ΗΠΑ. Έχει μέτριο έως υψηλό συντελεστή απόσβεσης ($\epsilon=26.000$) και το λ_{\max} του είναι περίπου 310 nm.



Εικόνα 17 : Η χημική δομή του Ensulizole και το φάσμα απορρόφησης του.

2.10 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΗΛΙΑΚΩΝ ΦΙΛΤΡΩΝ

Τα UV φίλτρα είναι γενικά αρωματικές ενώσεις συζευγμένες με μια ομάδα που είναι δέκτης ηλεκτρονίων (καρβονυλομάδα $C=O$) ή είναι συζευγμένες με ένα διπλό δεσμό (X) και με μία ομάδα που είναι δότης ηλεκτρονίων (αμίνη, υδροξύλιο, μεθοξύ ομάδα) η οποία θα είναι υποκατεστημένη σε θέση όρθο ή πάρα του αρωματικού δακτυλίου. (29)

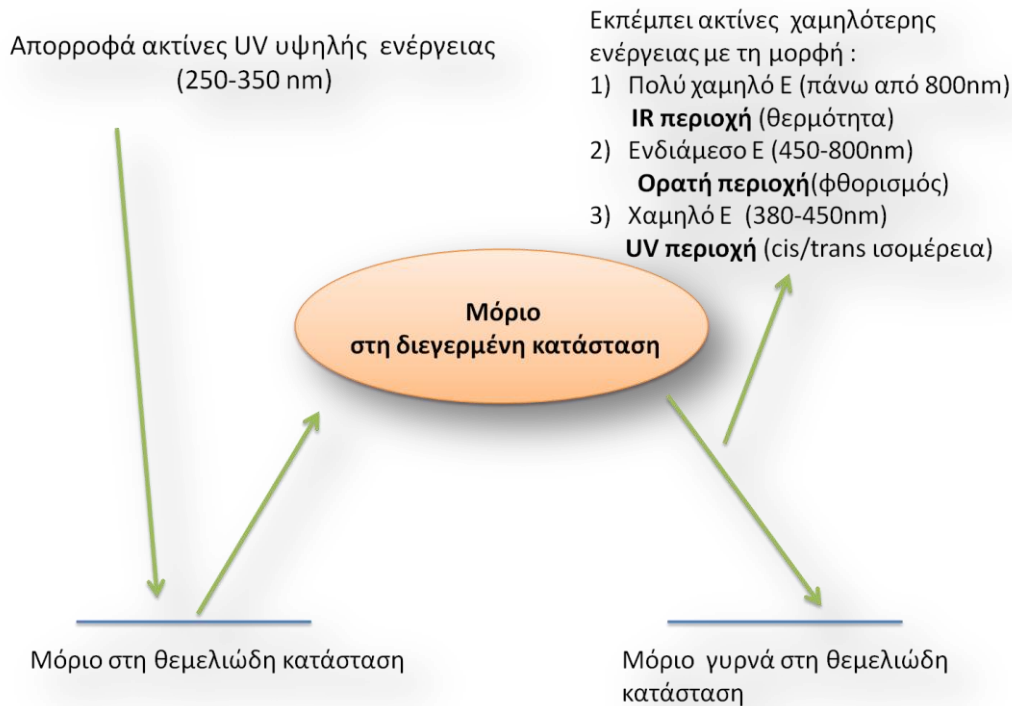


Σχήμα 13 : Γενική δομή των UV φίλτρων.

Χημικές ενώσεις που έχουν αυτή τη διάταξη απορροφούν τα επιβλαβή βραχέα κύματα UV (υψηλής ενέργειας, $\lambda=200-400$ nm) και μετατρέπουν την εναπομείνουσα ενέργεια σε αβλαβή μακρά κύματα (χαμηλότερης ενέργειας, $\lambda>400$ nm).

Κβαντομηχανικοί υπολογισμοί έχουν δείξει ότι η ενέργεια των κβάντων της UVB και UVA περιοχής είναι της ίδιας τάξης μεγέθους με την ενέργεια συντονισμού για τον απεντοπισμό του ηλεκτρονίου από τις αρωματικές ενώσεις. Έτσι, η απορροφούμενη ενέργεια στην υπεριώδη περιοχή αντιστοιχεί στην ενέργεια που απαιτείται για να προκαλέσει μια «φωτοχημική διέγερση» στο αντηλιακό μόριο. Με άλλα λόγια, η αντηλιακή χημική ουσία απορροφά τη UV ακτινοβολία και διεγείρεται, δηλαδή μεταβαίνει από την θεμελιώδη κατάσταση σε υψηλότερη ενεργειακή στάθμη. Καθώς το διεγερμένο μόριο επιστρέφει στη θεμελιώδη κατάσταση, εκπέμπεται ενέργεια μικρότερη από εκείνη που απορροφήθηκε αρχικά για να προκαλέσει τη διέγερση (μεγαλύτερα μήκη κύματος). Η ακτινοβολία μεγαλύτερου μήκους κύματος εκπέμπεται με διαφορετικούς τρόπους. Εάν η απώλεια ενέργειας είναι αρκετά μεγάλη, δηλαδή, το μήκος κύματος της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας βρίσκεται στην υπέρυθη περιοχή τότε θα γίνει αντιληπτή ως μια ήπια θερμική ακτινοβολία στο δέρμα. Αυτή η επίδραση της θερμότητας είναι αμελητέα επειδή το δέρμα είναι άμεσα εκτιθέμενο στη ζέστη του ήλιου. Αν η εκπεμπόμενη ενέργεια βρίσκεται στην ορατή περιοχή τότε το μόριο μπορεί να αποβάλλει μέρος της απορροφούμενης ενέργειας με ακτινοβολία φθορισμού (Fluorescence) ή φωσφορισμού (Phosphorescence). Αυτό είναι συνηθισμένο στα αντηλιακά

ιμιδαζόλιου³ στα οποία μπορεί να παρατηρηθεί μία ελαφρά γαλαζωπή θολότητα πάνω στο δέρμα ή στο καλλυντικό σκεύασμα. Στην πιο ακραία περίπτωση, η εκπεμπόμενη ακτινοβολία είναι ενεργειακά ικανή (χαμηλότερο μήκος κύματος) να προκαλέσει cis-trans ισομέρεια ή κετο-ενολικό φωτοχημικό ισομερισμό μετατοπίζοντας έτσι το λ_{\max} . (36)



Εικόνα 18 : Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας απορρόφησης της υπεριώδους ακτινοβολίας από ένα αντηλιακό μόριο.

Σύμφωνα με τη Κβαντική Θεωρία που διατυπώθηκε από τον Max Planck το 1900, η ακτινοβολία εκπέμπεται ή απορροφάται σε μικρά πακέτα, τα κβάντα⁴, και όχι συνεχώς, όπως υποστήριζε η Κλασική Φυσική. Η ενέργεια E ενός φωτονίου είναι ανάλογη προς τη συχνότητα της ακτινοβολίας ν , δηλαδή :

$$E = h \times \nu \quad (1)$$

όπου h : η σταθερά Planck, που είναι ίση με $6,63 \cdot 10^{-34}$ Js

Επίσης $c = \nu \times \lambda$

³ Το ιμιδαζόλιο είναι μια αζωτούχος οργανική ένωση με τον τύπο $(CH)_2N(NH)CH$. Από χημικής άποψης είναι μια αρωματική ετεροκυκλική ένωση που ανήκει στην τάξη των αλκαλοειδών. Αποτελεί την μητρική ένωση μιας μεγάλης οικογένεια ετεροκυκλικών παραγώγων (τα ιμιδαζόλια), τα οποία έχουν κοινό τον κεντρικό δακτύλιο αλλά διαφορετικούς υποκαταστάτες

⁴ Κβάντο είναι το μικρότερο ποσό ενέργειας το οποίο μπορεί να εκπέμψει ή να απορροφήσει ένα σύστημα. Ένα κβάντο ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας ονομάζεται φωτόνιο.

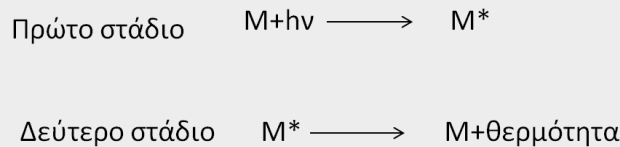
όπου c : η ταχύτητα της ακτινοβολίας στο κενό ίση με $3,00 \cdot 10^8 \text{ ms}^{-1}$

άρα η εξίσωση (1) παίρνει τη μορφή :

$$E = h \times \frac{c}{\lambda}$$

Η ενέργεια λοιπόν που εκπέμπεται ή απορροφάται από ένα σώμα είναι ακέραιο πολλαπλάσιο του $h\nu$: $h\nu$, $2h\nu$, $3h\nu$ κ.ο.κ. Η ενέργεια δηλαδή είναι κβαντισμένη, με την έννοια ότι δεν μπορεί να πάρει οποιαδήποτε τιμή. Ο Planck δηλαδή θεώρησε ότι η ακτινοβολία όπως και η ύλη έχει σωματιδιακή σύσταση (κβαντοσύσταση). (37)

Η απορρόφηση ορατής ή υπεριώδους ακτινοβολίας από ένα ατομικό ή μοριακό σωματίδιο M , μπορεί να θεωρηθεί σαν μια διαδικασία δυο σταδίων , το πρώτο από τα οποία περιλαμβάνει την ηλεκτρονιακή διέγερση του M προς το ενδιάμεσο σωματίδιο M^* και το δεύτερο στάδιο περιλαμβάνει την αποδιέγερση του ενδιάμεσου σωματιδίου M^* με εκπομπή θερμότητας.



Εικόνα 19: Η διέγερση και η αποδιέγερση ενός σωματιδίου M .

Αποδιέγερση μπορεί να πραγματοποιηθεί και με διάσπαση του ενδιάμεσου σωματιδίου M^* προς νέο σωματίδιο (φωτοχημική αντίδραση). Εναλλακτικά η διαδικασία αποδιέγερσης μπορεί να περιλαμβάνει εκπομπή φθορισμού ή φωσφορισμού. Η απορρόφηση οφείλεται συνήθως στη διέγερση δεσμικών ηλεκτρονίων (σε τροχιακά σ και π) αλλά και μη δεσμικών (μονήρη) εξωτερικών ηλεκτρονίων (γύρω από άτομα όπως O,S,N και αλογόνα και συμβολίζονται ως n)

Διακρίνουμε τρεις τύπους ηλεκτρονιακών μεταπτώσεων

- π , σ και n ηλεκτρονίων
- d και f ηλεκτρόνια
- ηλεκτρόνια μεταφοράς φορτίου

✚ Μεταπτώσεις $\sigma \rightarrow \sigma^*$

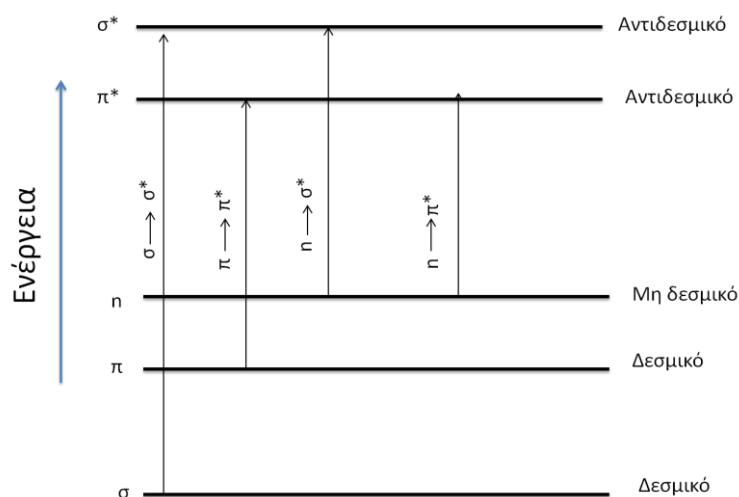
Εδώ ένα ηλεκτρόνιο διεγείρεται από ένα δεσμικό τροχιακό προς το αντίστοιχο αντιδεσμικό. (Απαιτείται μεγάλη ενέργεια E και επομένως μικρό μήκος κύματος λ (συνήθως $<185 \text{ nm}$ -UV κενού- δεν είναι χρήσιμες μεταπτώσεις).

✚ Μεταπτώσεις $n \rightarrow \sigma^*$

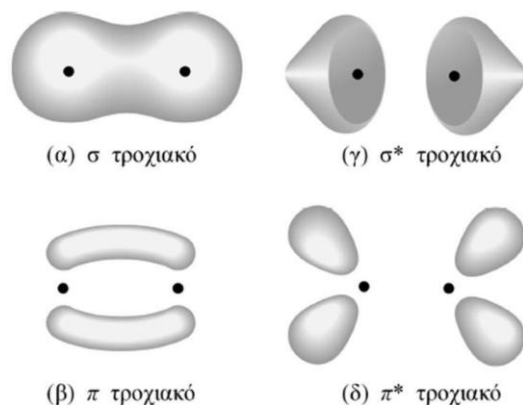
Εμφανίζονται σε κορεσμένες ενώσεις που περιέχουν άτομα με ελεύθερα ζεύγη ηλεκτρονίων. Απαιτούν μικρότερη ενέργεια σε σχέση με τις $\sigma \rightarrow \sigma^*$ μεταπτώσεις. Είναι δυνατόν να προέλθουν από ακτινοβολίες με μήκη κύματος $150\text{-}250 \text{ nm}$. Σε πολικούς διαλύτες (νερό, αιθανόλη) μετατοπίζονται σε ακόμη μικρότερα λ .

✚ Μεταπτώσεις $n \rightarrow \pi$ και $\pi \rightarrow \pi^*$

Σε αυτές βασίζονται οι περισσότερες εφαρμογές της φασματομετρίας μοριακής απορρόφησης, όσον αφορά στις οργανικές ενώσεις. Ο λόγος είναι ότι η ενέργεια που απαιτείται για τις μεταπτώσεις αυτές βρίσκεται στη φασματική περιοχή 200 έως 700nm . Και οι δυο κατηγορίες μεταπτώσεων προϋποθέτουν την παρουσία μιας ακόρεστης χαρακτηριστικής ομάδας στο μόριο της οργανικής ένωσης, η οποία παρέχει τα τροχιακά π . Για τις ομάδες αυτές ισχύει ο όρος "χρωμοφόρο".



Εικόνα 20 : Σχηματική απεικόνιση μεταπτώσεων σ , π και n ηλεκτρονίων.



Εικόνα 21 : Σχηματική απεικόνιση σ , π τροχιακών και των αντίστοιχων αντιδεσμικών τους

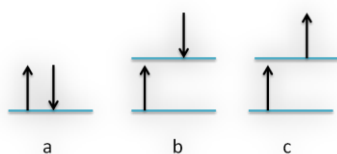
Η απορρόφηση ορατής ή υπεριώδους ακτινοβολίας από ένα μόριο- μία διαδικασία που διαρκεί 10^{-15} s-, συνεπάγεται μετάπτωση ηλεκτρονίων από μη δεσμικά(n) ή δεσμικά (π) τροχιακά σε αντιδεσμικά (π^*) τροχιακά, οπότε το μόριο μεταβαίνει από τη θεμελιώδη απλή κατάσταση S_0 , σε διεγερμένες καταστάσεις, S_1, S_2, \dots, S_n . Κάθε κατάσταση αποτελείται από αριθμό δονητικών και περιστροφικών σταθμών. (38)

❖ **Ηλεκτρονικές μεταπτώσεις φθορισμού**

Στη θεμελιώδη απλή κατάσταση (S_0) τα ηλεκτρόνια του μορίου (που βρίσκονται σε δεσμικά (π) ή μη δεσμικά (n) τροχιακά) έχουν αντιπαράλληλα σπιν (συνολικό σπιν=0). Όταν ένα ηλεκτρόνιο κατά τη διέγερση μεταβεί σε ένα υψηλότερο ενεργειακά επίπεδο σε αντιδεσμικά (π^*) τροχιακά μπορεί να λάβουν χώρα δύο διεργασίες:

i) το διεγερμένο ηλεκτρόνιο να διατηρεί αντιπαράλληλο σπιν ως προς το έτερο ηλεκτρόνιο, οπότε η διεγερμένη κατάσταση είναι απλή (S_1)

ii) το διεγερμένο ηλεκτρόνιο να αποκτήσει σπιν παράλληλο με αυτό του άλλου ηλεκτρονίου, δηλαδή να συμβεί αναστροφή του σπιν και η διεγερμένη κατάσταση είναι τριπλή (T_1).



- a) Θεμελιώδης απλή
- b) διεγερμένη απλή
- c) διεγερμένη τριπλή κατάσταση

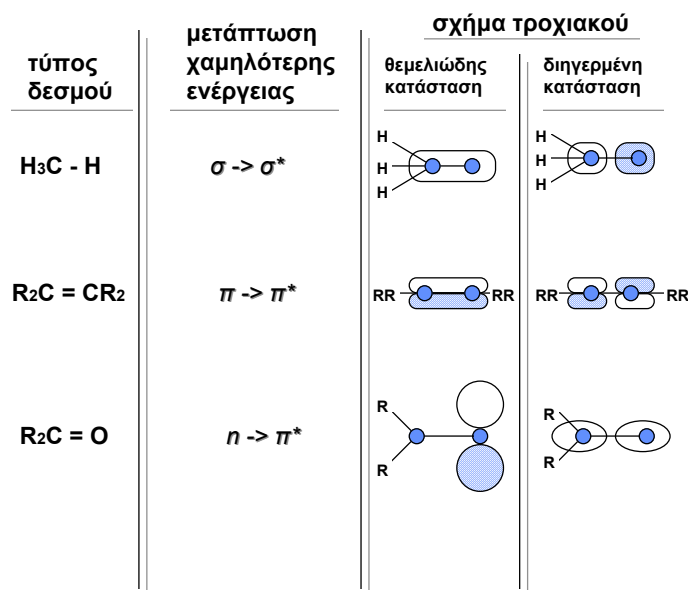
Εικόνα 22 : Σπιν ηλεκτρονίων στη θεμελιώδη, διεγερμένη απλή και τριπλή κατάσταση.

Κατά τη διέγερση λαμβάνουν χώρα μόνο μεταπτώσεις S-S λόγω του ότι οι S-T μεταπτώσεις έχουν πολύ μικρή πιθανότητα να συμβούν και καλούνται απαγορευμένες. Κατά την εκπομπή ακτινοβολίας μπορεί να συμβεί μετάπτωση S-S με αποτέλεσμα την εκπομπή φθορισμού, αλλά μπορεί η απλή διεγερμένη κατάσταση να μεταφέρει την ενέργειά της στην τριπλή διεγερμένη και στη συνέχεια να μεταπέσει στην αρχική κατάσταση. Αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι ο φωσφορισμός. Να σημειωθεί ότι, η τριπλή διεγερμένη κατάσταση βρίσκεται χαμηλότερα ενεργειακά από την αντίστοιχη απλή.

Οι ηλεκτρονικές κατανομές και ενέργειες ενός μορίου στη θεμελιώδη και στη διεγερμένη κατάσταση εξαρτώνται από τις ηλεκτροστατικές έλξεις ηλεκτρονίων και πρωτονίων, τις ηλεκτροστατικές απωστικές δυνάμεις μεταξύ ηλεκτρονίων, τις ενδοπυρηνικές δονήσεις, τη μοριακή περιστροφή, καθώς και των μαγνητικών αλληλεπιδράσεων προερχόμενων από το σπιν των ηλεκτρονίων και το σπιν των πυρήνων.

Το τροχιακό του ηλεκτρονικού ζεύγους που σχηματίζει απλό δεσμό είναι συμμετρικό γύρω από το δεσμό, με την πυκνότητα του ηλεκτρικού φορτίου συγκεντρωμένη μεταξύ των δύο ατόμων. Αυτό το είδος του τροχιακού είναι γνωστό ως σ (δεσμικό) τροχιακό. Η απορρόφηση φωτός διεγείρει το ένα ζεύγος ηλεκτρονίων σε ένα σ^* (αντιδεσμικό), στο οποίο υπάρχει κομβική επιφάνεια (δηλ. περιοχή μηδενικού φορτίου).

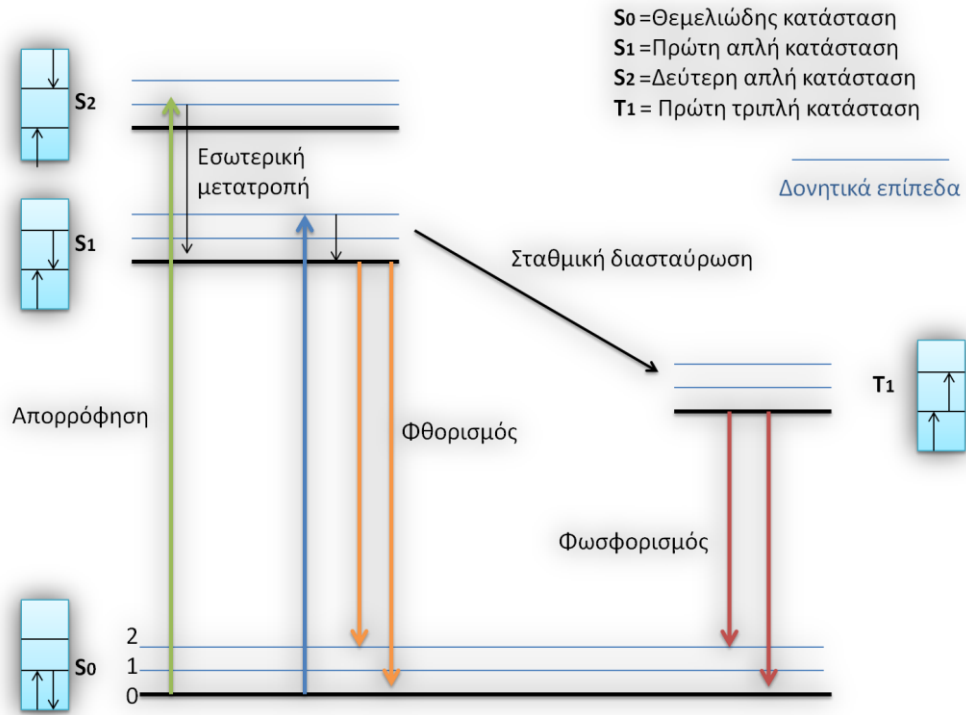
Οι σ - σ^* μεταπτώσεις απαιτούν μεγάλα ποσά ενέργειας και μόνο στις κορεσμένες ενώσεις που απορροφούν σε $\lambda \leq 200\text{nm}$ αντιστοιχούν στη χαμηλότερη ενεργειακά μετάπτωση. Σε κορεσμένα μόρια που έχουν άτομα με μονήρη ηλεκτρόνια οι σ^* διεγερμένες καταστάσεις μπορούν να δημιουργηθούν με διέγερση ενός μονήρους (αντιδεσμικού) ηλεκτρονίου. Τέτοιες n - σ^* μεταπτώσεις είναι πιθανότατα οι χαμηλότερες ενεργειακά μεταπτώσεις στις αλειφατικές αλκοόλες, αιθέρες, αμίνες, αλογονούχα αλκύλια κ.α. Η απορρόφηση είναι διάχυτη και τοποθετείται γύρω στα 200nm για τους αλκυλαιθέρες και τις αλκοόλες, και σε υψηλότερα μήκη κύματος στις αλογονούχες ενώσεις. Φθορισμός συνήθως δεν παρατηρείται από τις σ^* διεγερμένες καταστάσεις. (38)



Εικόνα 23 : Σχήμα τροχιακού στη διεγερμένη κατάσταση ανάλογα με τον τύπο του δεσμού.

Η περιγραφή των διαδικασιών απορρόφησης και εκπομπής ενός φωτονίου, καθώς και όλων των διαδικασιών που μεσολαβούν, γίνεται με το διάγραμμα Jablonski. Τα διαγράμματα αυτά χρησιμοποιούνται ως σημείο αναφοράς για τη μελέτη της απορρόφησης και της εκπομπής του φωτός και πιο συγκεκριμένα για την απεικόνιση όλων των διαδικασιών που λαμβάνουν χώρα στα μόρια. Ονομάστηκαν δε έτσι προς τιμήν του καθηγητή Alexander Jablonski, που ήταν από τους πρώτους που ασχολήθηκαν με την φασματοσκοπία φθορισμού.

Ένα διάγραμμα jablonski όπως φαίνεται και στο σχήμα, αποτελείται από τις απλές(singlet) καταστάσεις S_0 , S_1 , S_2 που αντιστοιχούν στη θεμελιώδη την πρώτη και τη δεύτερη διεγερμένη κατάσταση. Κάθε ένα από τα ενεργειακά επίπεδα του χρωμοφόρου, αποτελείται από ένα σύνολο δονητικών επιπέδων με χαρακτηριστικούς αριθμούς 0,1,2 κτλ. Οι μεταβάσεις μεταξύ των καταστάσεων περιγράφονται με κάθετες γραμμές, προκειμένου να δείξουν ότι αυτές οι μεταβάσεις είναι στιγμιαίες. Συγκεκριμένα οι μεταβάσεις μεταξύ των ενεργειακών καταστάσεων πραγματοποιούνται σε χρόνους της τάξης των 10^{-15} sec, ο οποίος είναι πολύ μικρός για την οποιαδήποτε μετακίνηση των πυρήνων



Εικόνα 24 : Απεικόνιση του διαγράμματος Jablonski και όλων των διαδικασιών.

Κεφάλαιο 3

Αντιοξειδωτικά στα Καλλυντικά Σκευάσματα

Στο κεφάλαιο αυτό αναπτύσσονται τα αίτια και οι συνέπειες της UV ακτινοβολίας που συντελούν στην καταστροφή του δέρματος και γίνεται μια παρουσίαση μερικών ευρέως χρησιμοποιούμενων αντιοξειδωτικών στα καλλυντικά σκευάσματα.

3.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΑΝΤΗΛΙΑΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ

Χημικές και βιοχημικές μεταβολές οφειλόμενες στην UV ακτινοβολία: Αίτια και συνέπειες

Οι επιδράσεις της υπεριώδους ακτινοβολίας (UV) από την έκθεση στον ήλιο μπορεί να επιφέρουν ή να επιδεινώσουν την οξειδωτική προσβολή που οδηγεί στη παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου (**Reactive Oxygen Species, ROS**) και άλλων ελεύθερων ριζών. Η πιο σοβαρή συνέπεια της φωτογήρανσης είναι ο καρκίνος του δέρματος και άλλες λιγότερο σοβαρές οδηγούν σε ρυτίδες, απολέπιση, ξηρότητα, και άνιση μελάγχρωση που αποτελείται από διαταραχές υπερμελάγχρωσης και υποχρωματισμού. (39) (40) (41)

Τα αντηλιακά, είναι η πλέον καταλληλότερη επιλογή για φωτοπροστασία, αλλά η προστασία έναντι στα μακρά κύματα της UVA ακτινοβολίας είναι ανεπαρκής διότι ευθύνονται για τη δημιουργία ενεργών μορφών οξυγόνου (ROS) (42) (43) (44).

Εκτός από την άμεση απορρόφηση των φωτονίων UV-B από το DNA και τις επακόλουθες διαρθρωτικές αλλαγές, η παραγωγή ROS μετά από ακτινοβολία με UV-A και UV-B απαιτεί την απορρόφηση των φωτονίων από ενδογενή φωτοευαίσθητα μόρια. Υπάρχουν πολλά ενδογενή χρωμοφόρα στο ανθρώπινο δέρμα, τα οποία με την παρουσία της UV-A μπορούν να δημιουργήσουν ROS.

Οι πιο κοινοί φωτοευαίσθητοποιητές στα κύτταρα των θηλαστικών είναι (45)

- πορφυρίνες (προτοπορφυρίνη, κοπροπορφυρίνη, και ουροπορφυρίνη)
- φλαβίνες (ριβοφλαβίνη)
- κινόνη (ουβικινόνη)
- το ανηγμένο δινουκλεοτίδιο νικοτιναμιδίου-αδενίνης (NADH) και το δινουκλεοτίδιο νικοτιναμιδίου-αδενίνης (NADPH).

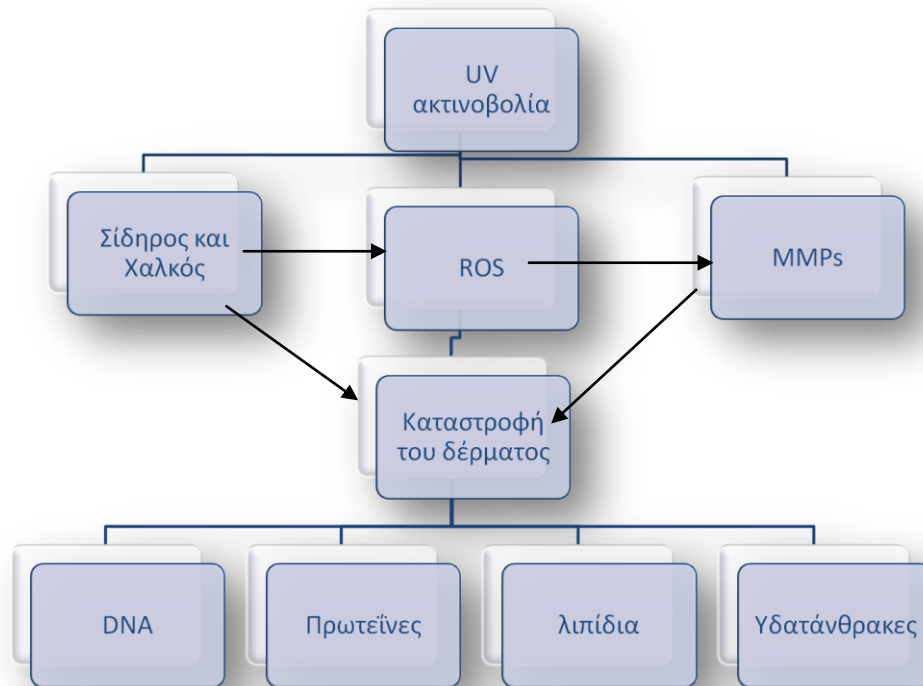
Υπάρχουν πολλοί εν δυνάμει στόχοι στα στρώματα της επιδερμίδας που μπορεί να χρησιμεύσουν ως υποψήφιοι για οξειδωτική καταστροφή. Οι βιολογικές αυτές περιοχές συμπεριλαμβάνουν τα λιπίδια, το DNA, και τις πρωτεΐνες (46) (47) (48). Βλάβη σε οποιαδήποτε από αυτές τις περιοχές μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή παρεμβολή με τις φυσιολογικές λειτουργίες και μπορεί να παρακινήσουν παθολογικές διαδικασίες όπως είναι η φλεγμονή και ο καρκίνος. Υπάρχουν πολλοί τύποι χημικών αντιδράσεων που μπορεί να λάβουν χώρα μεταξύ των ROS και των εν δυνάμει στόχων. Κάποια από τα αντιδρώντα είδη μπορεί να εισάγουν μια υπεροξειδική πορεία είτε στα λιπίδια είτε στις πρωτεΐνες (49) (50). Η διαδικασία υπεροξειδωσής των λιπιδίων μπορεί εν τέλει να οδηγήσει σε αλλαγές στη ρευστότητα των μεμβρανών με συνέπεια τη διαφυγή μακρομορίων και την διαταραχή της λειτουργίας τους (46). Βλάβες στο DNA μπορεί να προκληθούν από ένα πολύ μεγάλο

αριθμό ελεύθερων ριζών και να οδηγήσουν σε απώλεια βάσεων, τροποποίηση των βάσεων και θραύση του μονόκλωνου ή δίκλωνου DNA (51) (52) και κατά συνέπεια την εμφάνιση καρκίνου και άλλων παθολογικών διαταραχών. (53)

Αρκετοί από τους πολυάριθμους μεταβολίτες στους οποίους το δέρμα εκτίθεται είναι σπουδαίας σημασίας. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται ρίζες υπεροξειδίου, υπεροξειδία του υδρογόνου, υποχλωρικά οξέα, ρίζες υδρογόνου, ρίζες νιτρικού οξέος και μονήρες οξυγόνο. Τα είδη αυτά μπορεί να προκαλέσουν βιολογικές βλάβες από μόνες τους ή μπορεί να χρησιμεύσουν ως πηγές για την παραγωγή πιο ενεργών και επιβλαβών ειδών.

Πίνακας 6 : Ιονικοί και μη ιονικοί μεταβολίτες του οξυγόνου

Ιονικοί μεταβολίτες του οξυγόνου		Μη ιονικοί μεταβολίτες του οξυγόνου	
Όνομα	Σύμβολο	Όνομα	Σύμβολο
Ανιόν υπεροξειδίου	$O_2^{\cdot-}$	Υπεροξείδιο του υδρογόνου	H_2O_2
Ρίζα υδροξυλίου	HO^{\cdot}	Υπεροξειδία λιπιδίων	$ROOH$
Ρίζα νιτρικού οξειδίου	NO^{\cdot}	Υποχλωρικά οξέα	$HOCl$
Ρίζα αλκοξειδίου	RO^{\cdot}	όζον	O_3
Ρίζα υπεροξειδίου	ROO^{\cdot}	Αλδεϋδες	$HCOR$



Εικόνα 25 : Αίτια και συνέπειες του κατεστραμμένου δέρματος από την UV ακτινοβολία.

3.1.1 ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ (MMPs-MATRIX METALLOPROTEINASES)

Τα MMPs αποτελούν μια μεγάλη οικογένεια εκφυλισμένων ενζύμων και συγκεκριμένα τέσσερα από αυτά πιστεύεται ότι είναι σημαντικά στην υποβάθμιση της θεμέλιου ουσίας του δέρματος (54). Οι συνδυασμένες δράσεις της κολλαγενάσης MMP1, της 92 kDa ζελατινάσης MMP2, της 72 kDa ζελατινάσης MMP9, και της στρομελυσίνης 1 MMP3, μπορούν να υποβιβάσουν πλήρως το κολλαγόνο του δέρματος και τα συστατικά του δικτύου της ελαστίνης.

Τα κύτταρα που παρασκευάζουν κολλαγόνο έχουν διαφορετικές ονομασίες ανάλογα με το είδος του ιστού: στο δέρμα, τένοντες και άλλους συνδετικούς ιστούς λέγονται ινοβλάστες. Το κολλαγόνο είναι μια ομάδα ινωδών πρωτεϊνών που βρίσκονται σε όλα τα πολυκύτταρα ζώα και προσδίδουν εκτατική ισχύ στους συνδετικούς ιστούς. Οι ελαστικές ίνες αποτελούνται από μια άμορφη πρωτεΐνη, την ελαστίνη, η οποία περιβάλλεται από μικρονήματα, των οποίων το κύριο συστατικό είναι η ινιδίνη.

Τα ένζυμα κολλαγενάση MMP1 και στρομελυσίνη MMP3 αποτελούν δυο ένζυμα κλειδί για τον υποβιβασμό της θεμέλιου ουσίας του δέρματος και εκφράζονται σε πολύ χαμηλά επίπεδα όταν οι ινοβλάστες του χορίου είναι ενεργοί, δηλαδή η δραστηριότητα των μεταλλοπρωτεϊνών είναι σχετικά χαμηλή. Αντίθετα, οι αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών TIMP1 και TIMP3 είναι σε υψηλά επίπεδα

περιορίζοντας έτσι την ικανότητα υποβιβασμού. Ωστόσο στους γερασμένους ινοβλάστες ισχύει το ανάποδο, δηλαδή αύξηση της έκφρασης της μήτρας των μεταλλοπρωτεϊνών και μείωση στην έκφραση των αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών στους ιστούς. (55) (56) (57).

Συμπερασματικά λοιπόν, προκύπτει ότι ο ρυθμός βιοσύνθεσης κολλαγόνου μεταβάλλεται ανάλογα με τα επίπεδα έκφρασης των ενζύμων και των αναστολέων στο δέρμα των ηλικιωμένων ατόμων . (58)

Έχει αποδειχθεί ότι ακτινοβολία του δέρματος με μια και μόνο δόση UV φωτός αυξάνει την δραστηριότητα των MMPs και αυτό κατά συνέπεια καταστρέφει το ινώδες δίκτυο του κολλαγόνου και της ελαστίνης.

3.1.2 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΜΕΤΑΠΤΩΣΗΣ (ΣΙΔΗΡΟΣ ΚΑΙ ΧΑΛΚΟΣ)

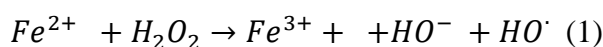
Στα κύτταρα των θηλαστικών, το επίπεδο αποθήκευσης της πρωτεΐνης σιδήρου ελέγχεται αυστηρά από το ρυθμιστή σιδήρου (IRP1-**I**ron **R**egulatory **P**rotein 1) σε μεταγραφικό επίπεδο. Αυτό έχει ως συνέπεια τη παρεμπόδιση του σιδήρου να ενεργεί ως καταλύτης σε αντιδράσεις μεταξύ ROS και βιομορίων. Τόσο η ακτινοβολία UV-B και UV-A μπορεί να προκαλέσουν βιολογικές βλάβες σε ιστούς που εκτίθενται, μέσω του σιδήρου που καταλύει το οξειδωτικό στρες⁵ (59) (60). Η περιεκτικότητα σε σίδηρο στο εκτεθειμένο από τον ήλιο δέρμα υγιών ατόμων, είναι αυξημένη πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα (61). Η ακτινοβολία UV-B προκαλεί τον σχηματισμό ανιόντος υπεροξειδίου $O_2^{\cdot-}$, το οποίο "επιτίθεται" στην φερριτίνη⁶, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση του ελεύθερου σιδήρου (62).

⁵ Ως οξειδωτικό stress ορίζεται η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των προοξειδωτικών και των αντιοξειδωτικών ουσιών του κυττάρου και οφείλεται είτε σε αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου είτε σε ανεπάρκεια των κυτταρικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών.

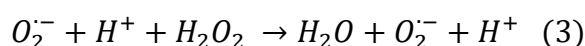
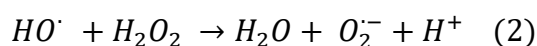
⁶ Η Φερριτίνη (Ferritin) είναι μια πρωτεΐνη που δεσμεύει τον σίδηρο και λειτουργεί στον οργανισμό σαν αποθήκη σιδήρου.

Γενικά τα στοιχεία μετάπτωσης περιέχουν ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια και συνεπώς τα ίδια αποτελούν ρίζες όταν βρίσκονται στη στοιχειώδη κατάσταση. Τα σημαντικότερα στοιχεία μετάπτωσης (transition metals) είναι ο σίδηρος και ο χαλκός και παίζουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή υδροξυλικών ριζών *in vivo* (63). Η ρίζα υδροξυλίου (HO·) θεωρείται η πιο βλαβερή ρίζα που συναντάται σε βιολογικά συστήματα εξαιτίας της υψηλής της δραστηριότητας. Μια από τις πιο συνηθισμένες οδούς για το σχηματισμό της υδροξυλικής ρίζας είναι η αντίδραση Fenton. Η παρουσία του υπεροξειδίου του υδρογόνου και (H₂O₂) και του σιδήρου II (ή χαλκού II) δημιουργεί ρίζα υδροξυλίου με μια αντίδραση που περιγράφηκε πρώτη φορά από τον Fenton το 1894 :

Εικόνα 26 : Περιοδικός πίνακας-Στοιχεία μετάπτωσης

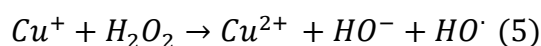
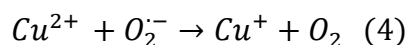


Από την παρουσία στοιχείων μετάπτωσης διεγείρεται μια αλληλουχία αντιδράσεων η οποία προτάθηκε το 1930 από τους Haber, Wilstatter και Weiss :

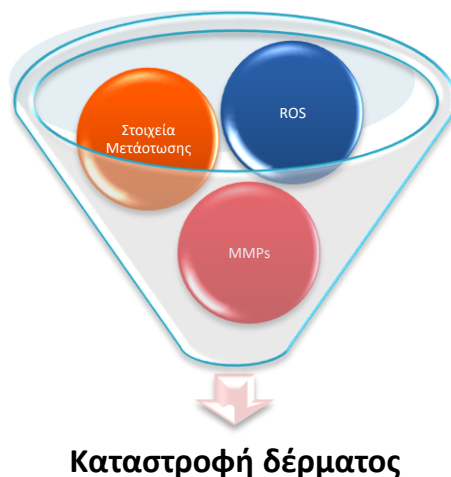


Η παραπάνω αλληλουχία αντιδράσεων είναι γνωστή ως κύκλος Haber-Weiss (64)

Επίσης ο σίδηρος III (ή ο χαλκός II) αντιδρούν με το ανιόν υπεροξειδίου O₂^{·-} σε μια αντίδραση παρόμοια με την αντίδραση Fenton κατά την οποία μειώνεται το υπεροξειδίου του υδρογόνου και παράγεται ρίζα υδροξυλίου :



Οι αντιδράσεις (4) και (5) είναι γνωστές ως αντιδράσεις Haber-Weiss. (63)



Εικόνα 27 : Τα αίτια που συντελούν στη καταστροφή του δέρματος

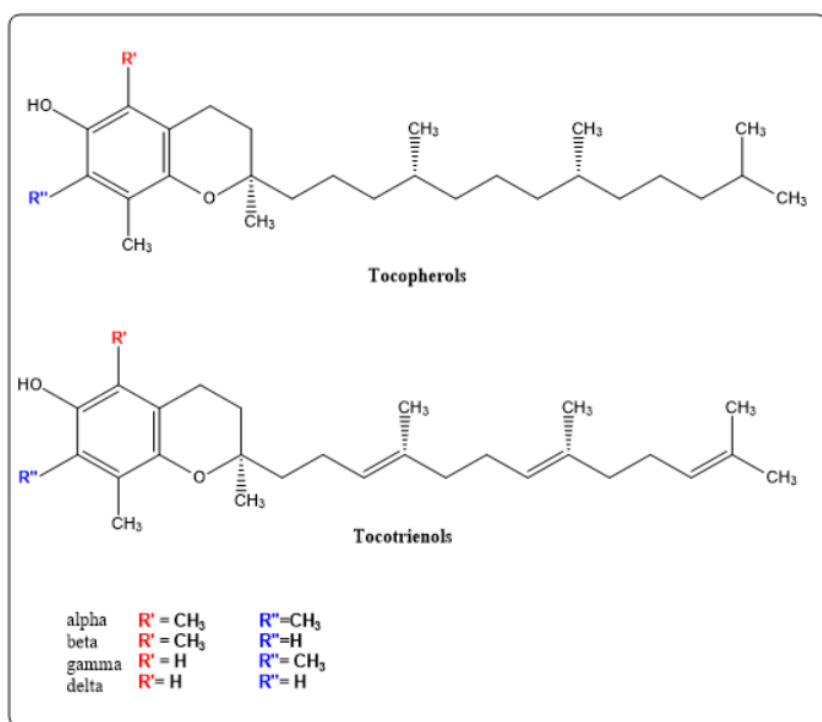
3.2 ΦΩΤΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΦΩΤΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ.

Ένας μεγάλος αριθμός αντιοξειδωτικών εμφανίζουν αντιοξειδωτική δράση στη προκαλούμενη φωτογήρανση από ROS τόσο στα ζώα όσο και στους ανθρώπους (65) (66) .

Η άμεση εφαρμογή των αντιοξειδωτικών στο δέρμα πλεονεκτεί έναντι της λήψης αυτών από το στόμα επειδή πιο εύκολα επιτυγχάνεται η στόχευση των περιοχών του δέρματος που χρειάζονται προστασία. Ωστόσο, για την προστασία των βαθύτερων στρωμάτων του δέρματος, πρέπει να εγκλωβιστούν σε κατάλληλους φορείς ώστε να έχουν μεγαλύτερη διεισδυτικότητα. Τα αντιοξειδωτικά είναι εκ φύσεως ασταθείς ενώσεις - υδρολυτικά και φωτοχημικά - εξάλλου αυτός είναι και ο λόγος που λειτουργούν σε οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις. Αυτό, επίσης, δημιουργεί δυσκολία στη δημιουργία σταθερού καλλυντικού σκευάσματος με αντιοξειδωτικά. Μια πρόσφατη μελέτη (67), έχει δείξει ότι τα αντιοξειδωτικά δεν έχουν επαρκή σταθερότητα στη θερμότητα και στα υδατικά διαλύματα.

3.2.1 ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

Οι ηλιόσποροι είναι μία από τις καλύτερες πηγές βιταμίνης Ε. Βρίσκεται στα καρύδια, τα φουντούκια, τα φιστίκια, τα αμύγδαλα και τα πράσινα λαχανικά. Είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό που βοηθάει στην εξουδετέρωση των καταστρεπτικών ελεύθερων ριζών και αποτρέπει τη διάσπαση των πολυακόρεστων ελαίων. Υπάρχουν οχτώ ισομερικές μορφές της βιταμίνης Ε οι οποίες κατηγοριοποιούνται σε δυο ομάδες ,τις τοκοφερόλες και τις τοκοτριενόλες, ανάλογα με τον αριθμό και τη θέση των μεθυλομάδων στον αρωματικό δακτύλιο. Στις τοκοφερόλες η πλευρική ανθρακική αλυσίδα είναι κορεσμένη ενώ στις τοκοτριενόλες ακόρεστη. Οι τοκοφερόλες λειτουργούν ως αντιοξειδωτικά προσφέροντας ένα υδρογόνο από την υδροξυλική ομάδα τούς στις ελεύθερες ρίζες των λιπιδίων (68). Είναι λιποδιαλυτές. Η αντιοξειδωτική ικανότητα των τοκοφερολών αυξάνεται με την εξής σειρά : $\alpha < \beta < \gamma < \delta$. (69)



Σχήμα 14 : Χημική δομή των τοκοφερολών και των τοκοτριενολών

Οι πιο διαδεδομένες μορφές στο δέρμα είναι η α-τοκοφερόλη (RRR-alpha-tocopherol)(90%) και η γ-τοκοφερόλη(10%) (70). Η μακρά αλυσίδα φυτύλιου (phytyl) της βιταμίνης Ε επιτρέπει σε αυτό το αντιοξειδωτικό να ενσωματωθεί στις μεμβράνες, αφήνοντας το δακτύλιο Χρωμανόλιου (Chromanol), ο οποίος περιέχει την ελεύθερη υδροξυλική ομάδα εξουδετέρωσης, στην διεπιφάνεια λιπιδίου-νερού.

Ενδογενής άλφα-τοκοφερόλη βρίσκεται στα διάφορα στρώματα του δέρματος, και ειδικότερα, μελέτες αποδεικνύουν ότι υπάρχει στο σμήγμα του δέρματος για να παρέχει προστασία στην επιδερμίδα από το περιβάλλον. Λόγω του σημαντικού ρόλου της στην υγεία του δέρματος και την ευεξία, υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον από τη βιομηχανία καλλυντικών .

Δυστυχώς υπάρχουν προβλήματα όσον αφορά την σταθερότητα της στα καλλυντικά σκευάσματα και κατά συνέπεια μπορεί να μην διεισδύσει επιτυχώς στο δέρμα. Για αυτό το λόγο διάφορες εστεροποιημένες μορφές είναι πλέον διαθέσιμες στην αγορά, επιτυγχάνοντας με τη χρήση αυτών μεγαλύτερη διάρκεια ζωής του τελικού προϊόντος. Η εστεροποίηση διενεργείται συνήθως στη θέση της υδροξυλομάδας επί του δακτυλίου Χρωμανολίου. Αυτό έχει το μειονέκτημα ότι καθιστά το αντιοξειδωτικό ανενεργό, εφόσον δεν είναι σε θέση να δωρίσει ένα πρωτόνιο από την υδροξυλομάδα. Παρόλα αυτά έρευνες έδειξαν ότι μόλις η συνθετική μορφή του αντιοξειδωτικού διεισδύσει στο δέρμα ,συγκεκριμένα στην περίπτωση της tocopheryl acetate και tocopheryl phosphate, υδρολύεται η οξική ομάδα (acetate) και μετατρέπεται το αντιοξειδωτικό στη βιοενεργή του μορφή, καθιστώντας το ικανό να ασκήσει την αντιοξειδωτική του δράση (71) (72) (73) (74). Τοπική εφαρμογή της βιταμίνης E προστατεύει το δέρμα από την υπεροξείδωση των λιπιδίων, τη φωτογήρανση, και τη φωτοανοσοκαταστολή (75) (76) (77). Η προστασία που παρέχει η βιταμίνη E έναντι στη φωτογήρανση ,οφείλεται εν μέρη στην αναστολή έκφρασης των μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs) (78). Επίσης προστατεύει το DNA από τα παραγόμενα από τη UV ακτινοβολία διμερή κυκλοβουτανίου πυριμιδίνης (79) (80) και μειώνει το ερύθημα και το οίδημα που προκαλείται από την ηλιακή ακτινοβολία (81) (82).

3.2.2 ΒΙΤΑΜΙΝΗ C (ΑΣΚΟΡΒΙΚΟ ΟΞΥ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

Η βιταμίνη C βρίσκεται στα εσπεριδοειδή και τους χυμούς, τις φράουλες , τα βατόμουρα, τις ντομάτες και σε άλλα λαχανικά. Είναι ισχυρά αντιοξειδωτική και προστατεύει τα κύτταρα από τις ελεύθερες ρίζες, επομένως προστατεύει το σώμα από πολλές μορφές καρκίνου και βοηθά στην πρόληψη του οξειδωτικού στρες (83). Το ασκορβικό οξύ δρα

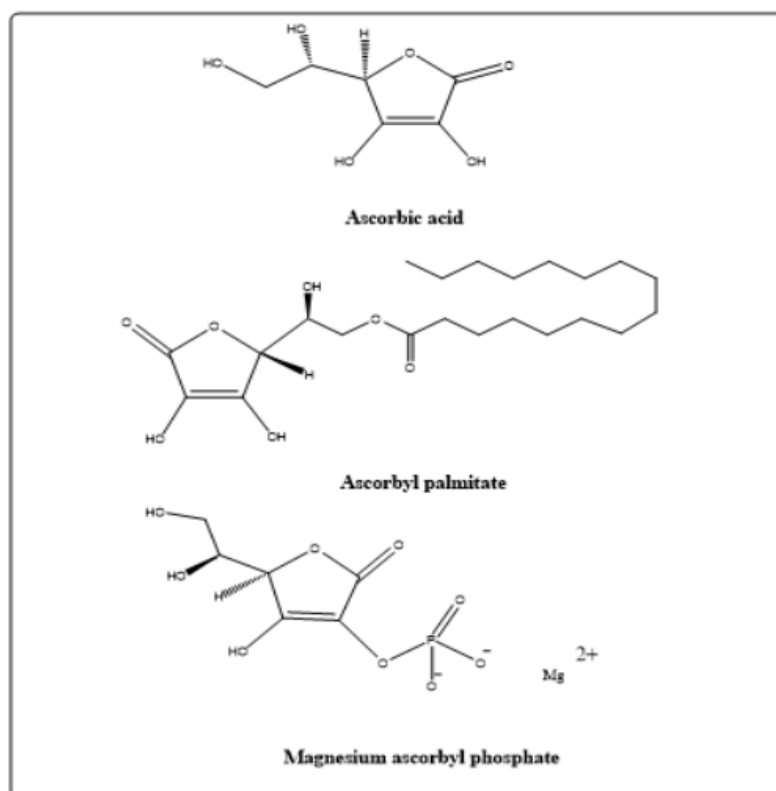


ως απαραίτητος συμπαράγοντας για αρκετά ένζυμα που καταλύουν αντιδράσεις υδροξυλίωσης. Επίσης η βιταμίνη C είναι σημαντικός συμπαράγοντας για την σύνθεση κολλαγόνου και την διατήρηση ανεκτών επιπέδων MMP (84) (85) (86). Συνεργάζεται με την βιταμίνη E για την αναγέννηση της α-τοκοφερόλης, από τις α-τοκοφερολικές ρίζες , στις μεμβράνες και τις λιποπρωτεΐνες (87).

Σε αντίθεση με την βιταμίνη Ε η οποία έχει την ικανότητα να απορροφά ακτινοβολία στην UVB περιοχή , η βιταμίνη C δεν λειτουργεί ως αντηλιακό φίλτρο. Τοπική εφαρμογή της βιταμίνης C εμποδίζει τη φωτοανοσοκαταστολή, τη φωτογήρανση και το ερύθημα (88) (89) (90) (91) .

Επιπρόσθετα δρα ως αντιφλεγμονώδης παράγοντας και αυτό αποδεικνύεται από το ότι μειώνει το ερύθημα ακόμα και αν εφαρμοσθεί μετά το ηλιακό έγκαυμα. (92)

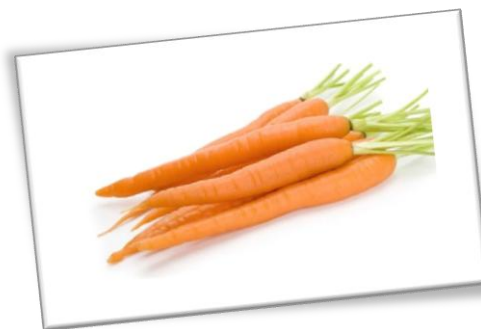
Το ασκορβικό οξύ είναι ασταθές και η σταθερότητα του εξαρτάται από τη θερμοκρασία και το pH. Όξινα και χαμηλότερης θερμοκρασίας μέσα παρέχουν μεγαλύτερη σταθερότητα. Λόγω της μεγάλης του αστάθειας δεν χρησιμοποιείται ευρέως στα καλλυντικά αλλά χρησιμοποιούνται παράγωγα του.(ascorbyl palmitate, magnesium ascorbyl phosphate, ethyl ascorbic acid και άλλα (93) .



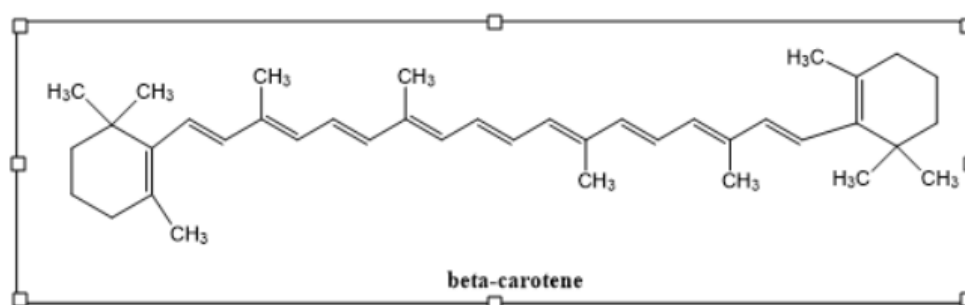
Σχήμα 15 : Οι χημικές δομές των ascorbic acid, ascorbyl palmitate και magnesium ascorbyl phosphate.

3.2.3 ΚΑΡΟΤΕΝΟΕΙΔΗ

Τα καροτενοειδή είναι μια κατηγορία φυσικών λιποδιαλυτών χρωστικών ουσιών που βρίσκονται στα φυτά, τα λαχανικά όπως στις ντομάτες και τα καρότα. Ενεργούν ως ισχυρά αντιοξειδωτικά, προστατεύουν τα κύτταρα και τους ιστούς από την οξειδωτική καταστροφή των ελεύθερων ριζών. Έτσι έχει παρατηρηθεί ότι προστατεύουν τον οργανισμό από τον καρκίνο, τη γήρανση και άλλες ασθένειες των οποίων η παθογένεση συνδέεται με το οξειδωτικό στρες. Συγκεκριμένα σχετίζονται με την απενεργοποίηση δυο οξυγονούχων ριζών, του μονήρους μοριακού οξυγόνου και των ριζών υπεροξυλίου (94) (95).



Το β-καροτένιο είναι το βασικότερο καροτενοειδές και είναι η πιο δραστική πρόδρομος ουσία της βιταμίνης Α. Υπολογίσιμες ποσότητες βήτα-καροτίνης βρίσκονται στο δέρμα. Τα καροτενοειδή στο δέρμα μειώνονται από την ηλιακή ακτινοβολία, ως εκ τούτου, θα ήταν λογικό η τοπική αγωγή με βήτα-καροτίνη να παρέχει αντιοξειδωτική προστασία στο δέρμα. Μελέτες έχουν δείξει, ωστόσο, ότι η τοπική θεραπεία με βήτα-καροτένιο είναι λιγότερο αποτελεσματική ενώ προτιμούνται τα συμπληρώματα διατροφής (96). Δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα αν μειώνει το ερύθημα (97) (98) καθώς και αν εμποδίζει τη φωτοανσοκαταστολή (99) (100).

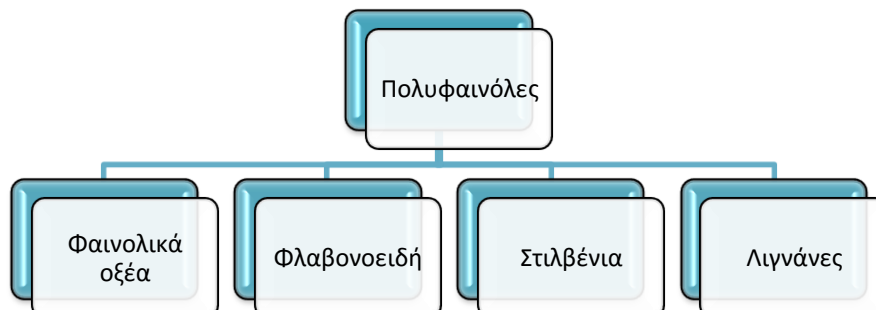


Σχήμα 16 : Η χημική δομή του β-καροτένιου

3.2.4 ΠΟΛΥΦΑΙΝΟΛΕΣ

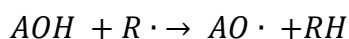
Με τον όρο πολυφαινόλες (Polyphenols), περιγράφεται μια ομάδα ενώσεων, που χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη ενός ή περισσότερων υδροξυλίων (OH) απευθείας συνδεδεμένα σε έναν ή περισσότερους ετεροκυκλικούς δακτυλίους. Χωρίζονται σε τέσσερις κύριες κατηγορίες : φαινολικά οξέα, φλαβονοειδή, στυλβένια,

λιγνάνες. Από αυτές τις ομάδες οι περισσότερο διαδεδομένες στη φύση είναι τα φλαβονοειδή και τα φαινολικά οξέα.



Σχήμα 17 : Οι πολυφαινόλες χωρίζονται σε τέσσερις κύριες κατηγορίες.

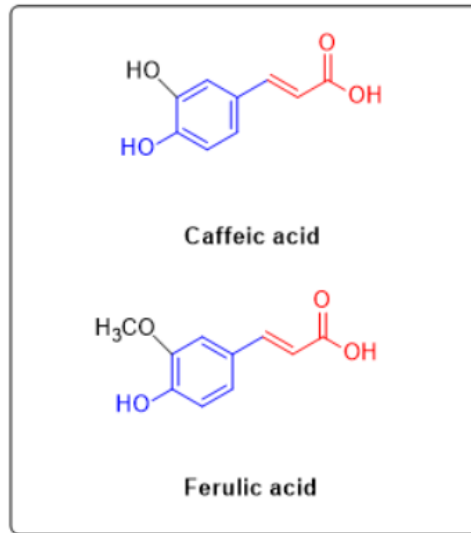
Η αντιοξειδωτική δράση των πολυφαινολών οφείλεται στην ικανότητα της υδροξυλικής ομάδας να δίνει πρωτόνιο το οποίο είναι ικανό να εξουδετερώνει μια ελεύθερη ρίζα και να δημιουργεί μια πιο σταθερή πολυφαινολική ρίζα. Συνήθως, η αντίδραση προχωρά όπως φαίνεται παρακάτω :



Στην εξίσωση αυτή το AOH αναπαριστά μια πολυφαινόλη, το $R \cdot$ μια ελεύθερη ρίζα, το $AO \cdot$ μια σταθερή πολυφαινολική ρίζα και το RH μια αδρανοποιημένη ρίζα.

3.2.4.1 ΦΑΙΝΟΛΙΚΑ ΟΞΕΑ (PHENOLIC ACIDS)

Το καφεϊκό και το φερούλικό οξύ χρησιμοποιούνται συχνά στα σκευάσματα περιποίησης του δέρματος. Είναι υδροξυκιναμικά ή φαινολικά οξέα τα οποία βρίσκονται σε σπόρους, φρούτα, λαχανικά και ποτά τα οποία συνδέονται με σακχαριδικά συστατικά. (101) (102). Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 18, κάθε ένωση χαρακτηρίζεται δομικά από μια φαινολική και ακρυλική λειτουργική ομάδα.

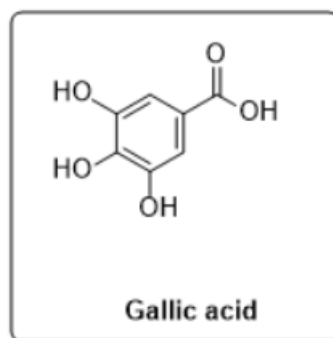


Σχήμα 18 : Η χημική δομή του καφεϊκού και του φερουλικού οξέος.

Μελέτες *ex vivo* σε δέρμα χοίρων και *in vivo* σε ιστό ποντικών αποτελούν ισχυρά επιχειρήματα ότι το φερουλικό οξύ και καφεϊκό οξύ όταν εφαρμοστούν τοπικά, διαπερνούν το φραγμό της κεράτινης στιβάδας (103) (104). Μελέτες *in vivo* σε ανθρώπους, έδειξαν ότι και οι δύο φαινολικές ενώσεις μειώνουν το ερύθημα (105). Το καφεϊκό οξύ έχει βρεθεί ακόμη ότι δρα αποτελεσματικά στη θεραπεία των πληγών σε μελέτες *in vitro* κυτταρικών καλλιιεργειών και *in vivo* σε ποντίκια (106), όπου βρέθηκε ότι ρυθμίζει προς τα κάτω τους δείκτες της φλεγμονής και μειώνει την δράση των ελεύθερων ριζών. Όσον αφορά τη σταθερότητα των καλλυντικών σκευασμάτων, το φερουλικό οξύ είναι εξαρτώμενο από το pH και τη θερμοκρασία (107).

Το γαλλικό οξύ είναι ένα άλλο σημαντικό φαινολικό οξύ που βρίσκεται στο πράσινο τσάι, το κόκκινο κρασί και σε ορισμένα είδη φλοιών όπως της βελανιδιάς. Είναι ένα βιολογικώς δραστικό μόριο που έχει αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές, αντιφλεγμονώδεις και αντικαρκινικές ιδιότητες. Οι αντικαρκινικές και αντι-μεταλλαξιογόνες ιδιότητες έχουν αποδειχθεί σε μοντέλα ποντικών, όπου οι επιζήμιες βιολογικές επιπτώσεις της καρκινογόνου χημικής ουσίας TPA (12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate), αναστάλθηκαν (108). Το γαλλικό οξύ και τα παράγωγα του έχει αποδειχθεί ότι έχουν ιδιότητες που προκαλούν λεύκανση του δέρματος με ένα μηχανισμό που αναστέλλει την δράση της τυροσινάσης (109).





Σχήμα 19 : Η χημική δομή του γαλλικού οξέος.

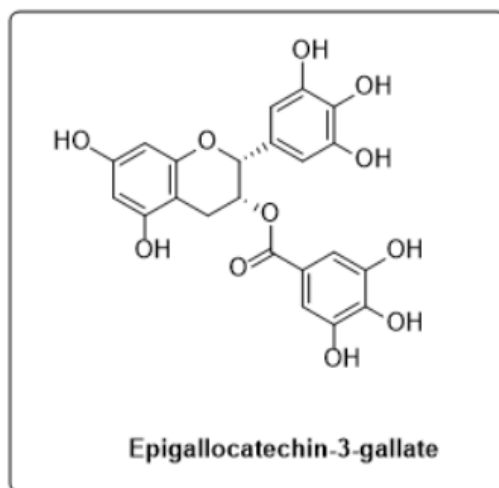
3.2.4.2 ΠΟΛΥΦΑΙΝΟΛΕΣ ΤΣΑΓΙΟΥ (TEA POLYPHENOLS)

Το μαύρο, το πράσινο και το oolong τσάι προέρχονται από το ίδιο φυτό, την *Camellia sinensis*, και είναι πλούσια σε διάφορα είδη πολυφαινολών. Η διαφορά σε αυτά τα τρία διαφορετικά είδη τσαγιού έγκειται στις διαδικασίες παραγωγής και, κατά συνέπεια, οι αντιοξειδωτικές συνθέσεις τους είναι διαφορετικές. Για παράδειγμα το πράσινο τσάι υποβάλλεται σε μια πιο ήπια



διαδικασία προετοιμασίας και είναι γεμάτο κατεχίνες, οι οποίες ανήκουν στην κατηγορία των πολυφαινολών που είναι γνωστές ως φλαβανόλες. Οι τέσσερις βασικές κατεχίνες στο πράσινο τσάι είναι η epicatechin, η epigallocatechin, η epicatechin-3-gallate και η epigallocatechin-3-gallate. Η epigallocatechin-3-gallate βρίσκεται σε μεγαλύτερη αφθονία σε σχέση με τις υπόλοιπες κατεχίνες στο πράσινο τσάι (110).

Τα τελευταία χρόνια έχουν διεξαχθεί έρευνες στις οποίες εξετάστηκαν οι επιπτώσεις του τσαγιού στο δέρμα, ιδίως του πράσινου τσαγιού (111) (112). Συνολικά, οι πολυφαινόλες τσαγιού εξυπηρετούν πολλές διαφορετικές λειτουργίες στην προστασία του δέρματος. Λόγω της αρωματικής δομής τους, απορροφούν τις βλαβερές υπεριώδεις ακτίνες. Επιπλέον, η υπεριώδης ακτινοβολία εκκινεί πολυάριθμες οδούς μεταγωγής σήματος στα κύτταρα του δέρματος που οδηγούν σε φλεγμονή. Οι πολυφαινόλες πράσινου τσαγιού αποτελούν γνωστούς ρυθμιστές αυτών των οδών μεταγωγής σήματος, ενεργώντας έτσι ως αντι-φλεγμονώδεις παράγοντες. Επίσης, αναστέλλουν τη φωτοανοσοκαταστολή η οποία συνδέεται στενά με την ανάπτυξη καρκινώματος (113). Όσον αφορά την προστασία του δέρματος από την ακτινοβολία UV, η τοπική τους εφαρμογή είναι πιο αποτελεσματική σε σχέση με την από του στόματος χορήγηση (114)

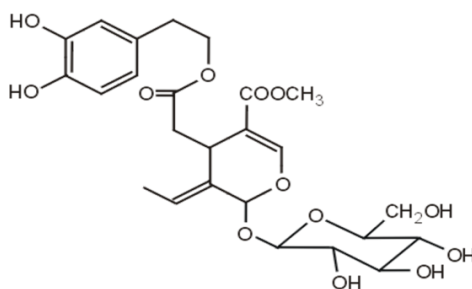


Σχήμα 20 : Η χημική δομή του epigallocatechin-3-gallate.

3.2.4.3 ΕΛΑΙΟΕΥΡΩΠΕΪΝΗ

Η ελαιοευρωπεΐνη (oleuropein, άλλες ελληνικές αποδόσεις: ελευρωπαϊνή, ελαιοευρωπαϊνή, ολευρωπαϊνή, ολευρωπεΐνη) είναι ένας σεκοϊριδοειδής γλυκοζίτης (secoiridoidglucoside) χαρακτηριστικός των Ολεασών (Oleaceae) και αποτελεί το κύριο πολυφαινολικό συστατικό της ελιάς (*Olea europaea*), από την οποία και ονομάστηκε. Η ελαιοευρωπεΐνη ως ξεχωριστή ουσία ανακαλύφθηκε το 1908 από τους Bourquelot και Vintilescu στο ελαιόλαδο, οι οποίοι και της έδωσαν το χαρακτηριστικό της όνομα. Πολύ αργότερα, το 1960, οι Panizzi, Scarpati και Oriente υπέδειξαν ότι το μόριο της ουσίας αυτής περιέχει γλυκόζη, β-3,4-διυδροξυφαινυλαιθανόλη (υδροξυτυροσόλη) και ένα οξύ το οποίο είναι γνωστό ως ελενολικό οξύ (elenolic acid) (115) (116) (117) Η ελαιοευρωπεΐνη βρίσκεται στα φύλλα της ελιάς και στον ελαιόκαρπο. Η περιεκτικότητα σε ελαιοευρωπεΐνη είναι μεγαλύτερη στους ανώριμους ελαιόκαρπους και στην ουσία αυτή οφείλεται κυρίως η έντονα πικρή γεύση τους. Το 1973, οι Walter, Fleming και Etchells σε μια μελέτη της αντιμικροβιακής δράσης των ενώσεων που προκύπτουν με υδρόλυση της ελαιοευρωπεΐνης, επιβεβαίωσαν τον χημικό τύπο της.



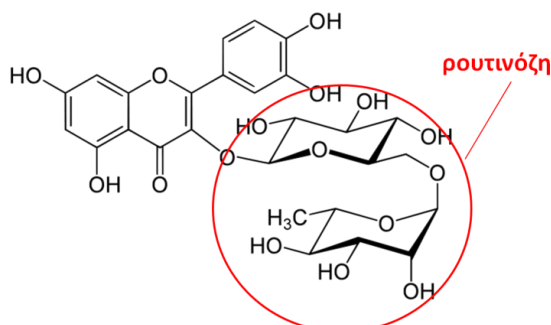


Oleuropein

Σχήμα 21 : Η χημική δομή της ελαιοευρωπεΐνης.

3.2.4.4 ΚΕΡΣΕΤΙΝΗ

Η κερσετίνη (quercetin) ανήκει στην οικογένεια των φλαβονοειδών, τα οποία αποτελούν ισχυρές αντιοξειδωτικές ουσίες που προστατεύουν τα κύτταρα από τις ελεύθερες ρίζες. Βρίσκεται στα φρούτα, τα λαχανικά, τον καφέ και σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πράσινο και το μαύρο τσάι, τα κρεμμύδια, το μπρόκολο, τα μήλα και το κόκκινο κρασί [118]. Όσον αφορά τη δομή της κερσετίνης, όπως και οι άλλες φλαβόνες, περιέχει έναν ετεροκυκλικό δακτύλιο πυρόνης που είναι συνδεδεμένος και στις δύο πλευρές με φαινολικές ομάδες. Κανονικά στη φύση υπάρχει συνήθως σε μορφή ρουτίνης (quercetin - 3 -rutinoside) -ένας γλυκοζίτης που αποτελείται από έναν δισακχαρίτη, τη ρουτινόζη ο οποίος ενώνεται ομοιοπολικά την κερσετίνη. Έχει θεραπευτικές ιδιότητες που προέρχονται από τη φαρμακολογική δράση της ως αντιαλλεργικός, αντι-φλεγμονώδης, και αντικαρκινικός παράγοντας [119], ενώ η χρήση της ως αντιοξειδωτικό πηγάζει από μελέτες που αποδεικνύουν την ικανότητα της στη σάρωση ελευθέρων ριζών (ανιόντα υπεροξειδίου και υπεροξειδία λιπιδίων) . Επίσης δημιουργεί χηλικά σύμπλοκα με τα ιόντα δισθενούς σιδήρου. [120] [121]



Quercetin-3-rutinoside

Σχήμα 22 : Η χημική δομή της quercetin - 3 -rutinoside

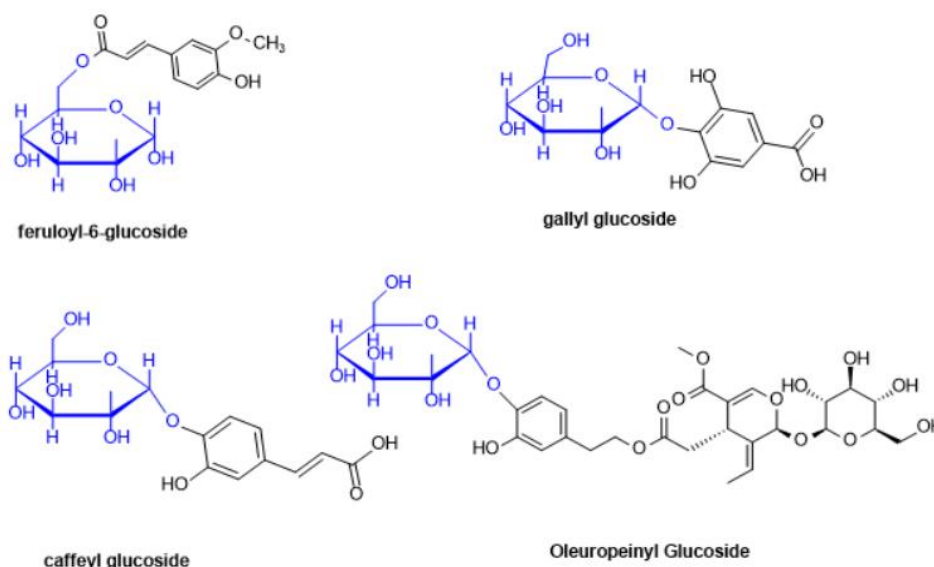
In vivo μελέτες που έγιναν στο δέρμα της ράχης των ποντικών με τοπική χρήση της κερσετίνης, έδειξαν μείωση στην επαγόμενη από την UV ακτινοβολία δραστηριότητα της μυελοϋπεροξειδάσης (ένας δείκτης της υπεροξειδωσης). Επιπλέον, αναστάλθηκε η μείωση της γλουταθειόνης (ενδογενές αντιοξειδωτικό) που προκαλούταν εξαιτίας της UV ακτινοβολίας και παρατηρήθηκε μία μείωση στο σύνολο των πρωτεϊνών (ένζυμα που είναι υπεύθυνα για την καταστροφή του συνδετικού ιστού) που δημιουργούνται εξαιτίας της υπεριώδους ακτινοβολίας (122).

Σε μια άλλη *in vivo* μελέτη που διεξήχθη σε ποντικούς, η κερσετίνη μείωσε την UV επαγόμενη μηλονοδιαλδεύδη (δείκτης λιπιδικής υπεροξειδωσης) και φάνηκε να αποτρέπει την καταστροφή των ενδογενών αντιοξειδωτικών στο δέρμα (123).

Πέρα από τις *in vivo* μελέτες, *in vitro* μελέτες σε καλλιέργειες ινοβλαστών έδειξαν ότι υπάρχει πιθανότητα ένας προστατευτικός μηχανισμός ενάντια στη καταστροφή του κολλαγόνου στην επικείμενη δράση των MMPs (124).

3.3 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΜΟΡΦΗ ΓΛΥΚΟΖΙΤΩΝ

Επειδή τα παραπάνω αντιοξειδωτικά είναι πολύ ασταθείς και σχετικά δυσδιάλυτες ουσίες χρησιμοποιούνται ευρέως τα τελευταία χρόνια με τη μορφή γλυκοζιτών ⁷ (gallyl glucoside, caffeoyl glucoside, feruloyl-6-glucoside, Epigallocatechin Gallatyl Glucoside, Oleuropeinyl Glucoside), ώστε να ενσωματωθούν στο καλλυντικό σκεύασμα. (Σχήμα 23)



Σχήμα 23 : Οι χημικές δομές μερικών αντιοξειδωτικών με τη μορφή γλυκοζιτών

⁷ Οι Γλυκοζίτες είναι μια κατηγορία μορίων στα οποία, ένα μόριο σακχάρου είναι συνδεδεμένο με ένα μόριο «μη σακχάρου»

Κεφάλαιο 4

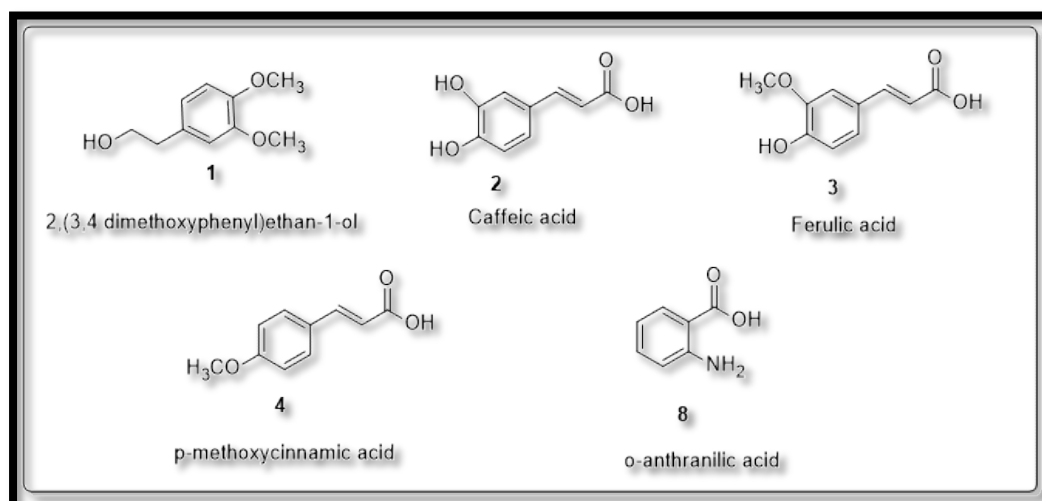
Σχεδιασμός και σύνθεση των νέων εστέρων

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται οι γενικές μέθοδοι σύνθεσης καθώς και οι μηχανισμοί αντιδράσεων που ακολουθήθηκαν στην παρούσα διπλωματική προκειμένου να συντεθούν τα νέα μόρια με συνδυασμένη φωτοπροστατευτική και αντιοξειδωτική δράση.

4.ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

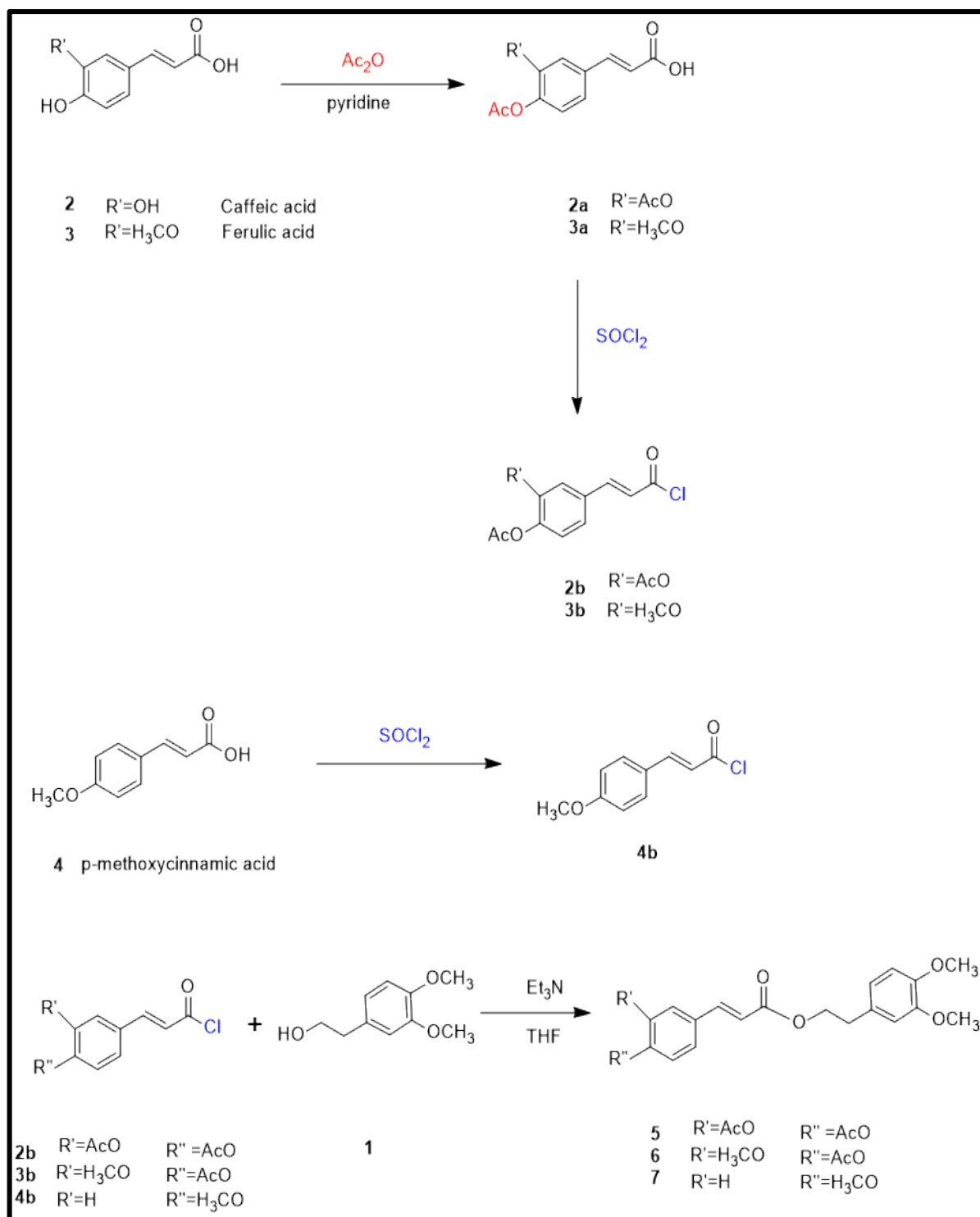
Στόχος της παρούσας διπλωματικής, είναι ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη συνθετικών μεθοδολογιών με σκοπό τη σύνθεση νέων μορίων τα οποία θα συνδυάζουν φωτοπροστατευτική και αντιοξειδωτική δράση ώστε να προστατεύουν από την ακτινοβολία αλλά και από τις οξειδωτικές βλάβες στο DNA και τον καρκίνο του δέρματος. Επιπλέον, θα μετρηθεί ο δείκτης ηλιακής προστασίας (Sun Protection Factor, SPF) των νέων ενώσεων in vitro μέσω φασματοσκοπίας υπεριώθρου (UV).

Για τη διπλωματική αυτή εργασία, επιλέχθηκαν να παρασκευαστούν εστέρες φαινολικών οξέων (p-μεθοξυκινναμικό, καφεϊκό, φερουλικό) και του ανθρανιλικού οξέος με τη διμεθοξυ-φαινυλαιθανόλη. Τα οξέα (**Σχήμα 24**) επιλέχθηκαν με βάση την αναζήτηση στη σχετική βιβλιογραφία η οποία έδειξε ότι εστέρες των οξέων αυτών και του ανθρανιλικού οξέος κυκλοφορούν ως αντηλιακά σκευάσματα (ethylhexylmethoxycinnamate, ethylhexyl salicylate, menthyl anthranilate).

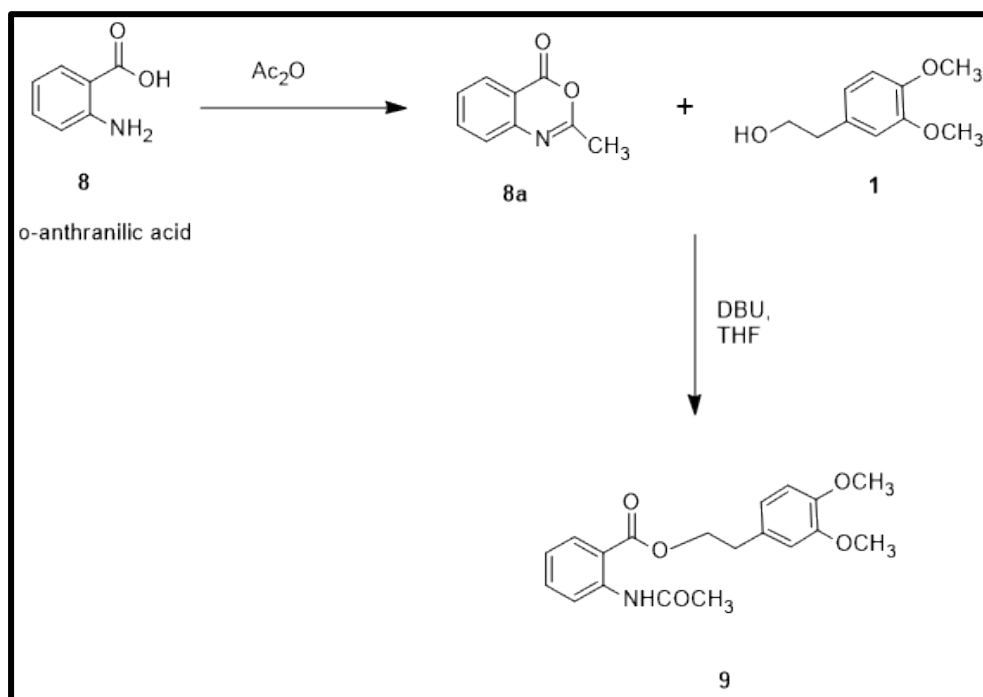


Σχήμα 24: Διμεθοξυ-φαινυλαιθανόλη (1), εστέρες φαινολικών οξέων [καφεϊκό (2) φερουλικό (3), p-μεθοξυκινναμικό (4)] και ανθρανιλικό οξύ (8)

Στα παρακάτω σχήματα φαίνεται αναλυτικά η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε, τόσο για το ανθρανιλικό οξύ όσο και για τα φαινολικά οξέα που χρησιμοποιήθηκαν.



Σχήμα 25 : Συνθετική πορεία ακετυλίωσης, χλωρίωσης και εστεροποίησης καφεϊκού, φερουλικού, p-μεθοξικινναμικού οξέος.



Σχήμα 26 : Σύνθεση του εστέρα του ανθρανιλικού οξέος

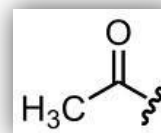
4.1 ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΚΕΤΥΛΟ-ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ

Η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη σύνθεση των ακετυλο-φαινολικών οξέων, στηρίζεται σε αντιδράσεις ακετυλίωσης⁸ με επιλογή του ανυδρίτη οξικού οξέος ως κατάλληλο ακυλιωτικό μέσο και την πυριδίνη ως βασικό καταλύτη για την σύνθεση του επιθυμητού παραγώγου καρβοξυλικού οξέος.

Ο οξικός ανυδρίτης χρησιμοποιείται συχνά σαν παράγοντας ακετυλίωσης που αντιδρά με ελεύθερες υδροξυλομάδες και συχνά χρησιμοποιείται με ένα βασικό καταλύτη, όπως η πυριδίνη. Αυτός ο συνδυασμός προάγει ομαλές αντιδράσεις και έχει μεγάλη διαλυτική δύναμη. Η πυριδίνη δρα ως δέκτης για το οξύ παραπροϊόν που σχηματίζεται κατά την αντίδραση, ωστόσο υπάρχει επίσης και η περίπτωση να αντιδράσει με οξικό ανυδρίτη, προς σχηματισμό N-ακετυλ-1,2-διυδρο-2-πυριδυλοξικό οξύ.

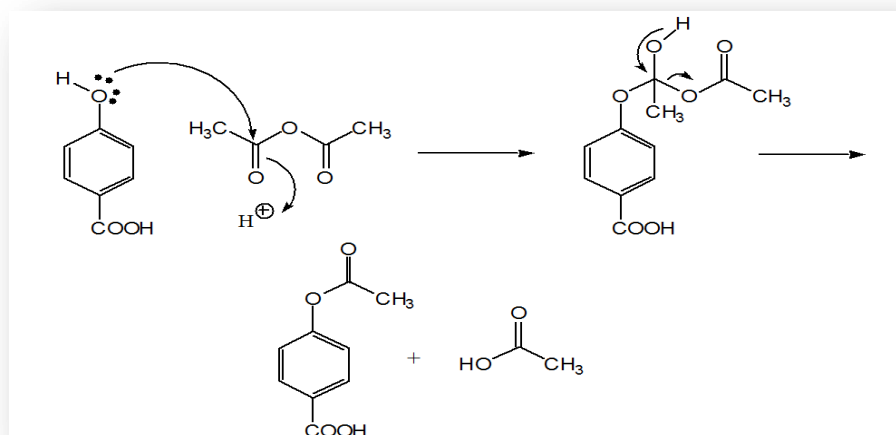
Ο λόγος για τον οποίο χρησιμοποιείται η αντίδραση της ακετυλίωσης είναι για την προστασία των ομάδων υδροξυλίου του φαινολικού δακτυλίου δηλαδή τον σχηματισμό σταθερών φαινολικών παραγώγων.

Μια ακετυλο ομάδα είναι μία ομάδα μεθυλίου συνδεδεμένη σε μία ομάδα καρβονυλίου.



4.1.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΚΕΤΥΛΙΩΣΗΣ

Το παρακάτω σχήμα δείχνει τον μηχανισμό ακετυλίωσης του 4-υδροξυβενζοϊκού οξέος από τον οξικό ανυδρίτη και αποτελεί γενικό μηχανισμό ακετυλίωσης των φαινολικών οξέων.



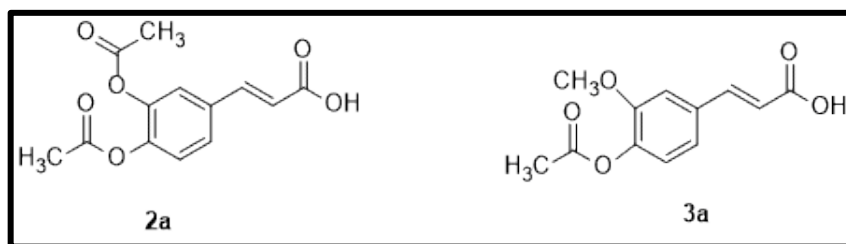
Σχήμα 27 : Μηχανισμός ακετυλίωσης φαινολικού οξέος (4-υδροξυβενζοϊκού οξέος) από οξικό ανυδρίτη.

⁸ Ακετυλίωση καλείται η μεταφορά ακετυλομάδων σε χημικές ενώσεις, αντικαθιστώντας ένα άτομο υδρογόνου.

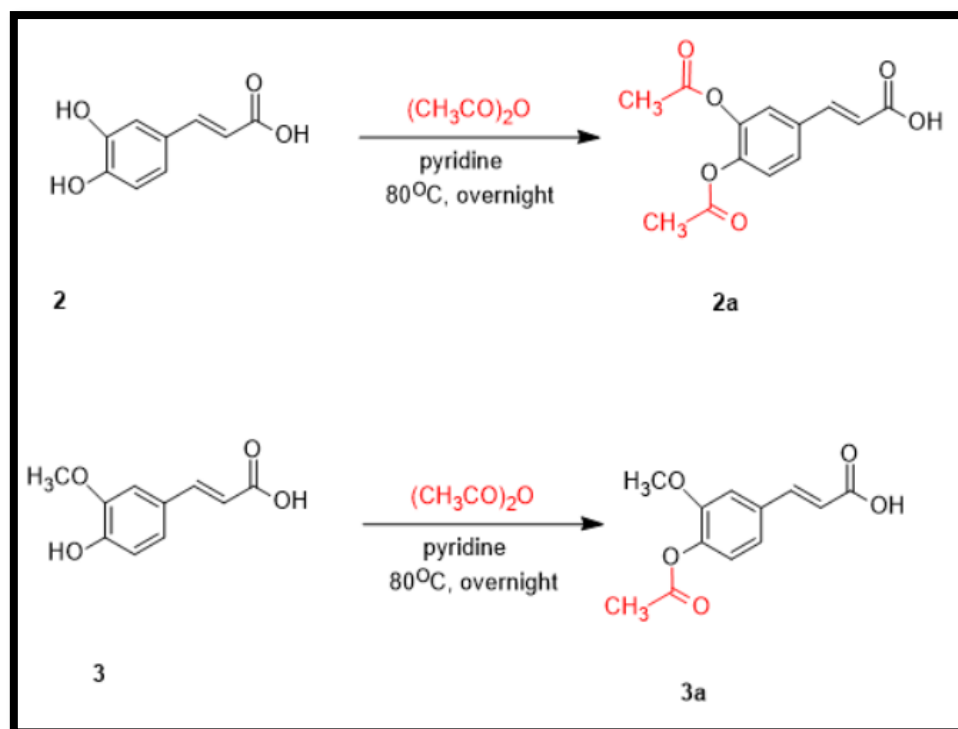
Σε πρώτο στάδιο, ένα ζεύγος από μη δεσμικά ηλεκτρόνια από το άτομο του οξυγόνου του φαινολικού οξέος, σχηματίζει δεσμό με την ομάδα καρβονυλίου του οξικού ανυδρίτη. Σε δεύτερο στάδιο, το πρωτόνιο μετακινείται από το ένα άτομο οξυγόνου στο άλλο, αλλάζοντας το δι-ιόν σε ένα μη φορτισμένο μόριο. Το προϊόν του 2^{ου} σταδίου, μια ημιακετάλη, (δηλαδή, ένα άτομο άνθρακα που συνδέεται με δύο άτομα οξυγόνου), ανασχηματίζει την ομάδα καρβονυλίου, με την απώλεια του ιόντος οξικού. Το ενδιάμεσο προϊόν που προκύπτει αποπρωτονιώνεται από το ιόν οξικού για την παραγωγή οξικού εστέρα και οξικού οξέος ως παραπροϊόν.

4.1.2 ΑΚΕΤΥΛΟ ΦΑΙΝΟΛΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

Στην παρούσα διπλωματική διεξήχθη η ακετυλίωση του καφεϊκού και φερουλικού οξέος παρουσία του οξικού ανυδρίτη (Ac_2O) και της πυριδίνης ως βασικό καταλύτης. Οι ακετυλο φαινολικές δομές (**2a-3a**) που προέκυψαν καθώς και η συνθετική πορεία παρουσιάζονται στα παρακάτω σχήματα (*Σχήμα 28 & 29*).



Σχήμα 28 : Χημικές δομές των ακετυλιωμένων φαινολικών οξέων καφεϊκού (2a), φερουλικού (3a)



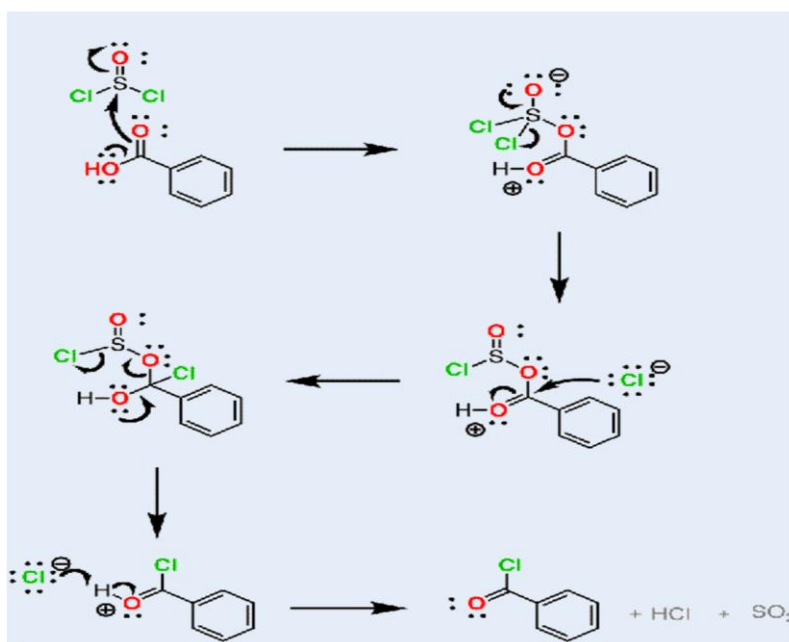
Σχήμα 29: Συνθετική πορεία ακετυλίωσης των φαινολικών οξέων καφεϊκού (2a), φερουλικού (3a)

4.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΧΛΩΡΙΔΙΩΝ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ

Στη συνέχεια, η καρβοξυλική ομάδα των ακετυλιωμένων φαινολικών οξέων ενεργοποιήθηκε μέσω μετατροπής στο αντίστοιχο ακυλο-χλωρίδιο, προκειμένου να χρησιμοποιηθεί για την αντίδραση εστεροποίησης.

Αυτή η μεθοδολογία στηρίχτηκε στο ότι οι καλές αποχωρούσες ομάδες είναι ασθενείς βάσεις. Επομένως το ιόν υδροξειδίου των φαινολικών οξέων, όντας ισχυρή βάση, τείνει να αποτελεί κακή αποχωρούσα ομάδα. Η μετατροπή της σε καλή αποχωρούσα ομάδα πραγματοποιείται μέσω αντίδρασης με θειονυλοχλωρίδιο. Αυτή είναι μια ιδιαίτερα χρήσιμη αντίδραση, καθώς τα προκύπτοντα ακυλοχλωρίδια αποτελούν ευέλικτες ενώσεις και μπορούν να μετατραπούν σε πολλές περαιτέρω νέες, που δεν είναι άμεσα προσβάσιμες από το ίδιο το φαινολικό οξύ. Η μετατροπή του OH σε Cl επιλύει αυτό το πρόβλημα, ενώ τα παραπροϊόντα αυτής της αντίδρασης είναι το υδροχλωρικό οξύ (HCl) και το διοξείδιο του θείου (SO₂).

4.2.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΧΛΩΡΙΔΙΩΝ

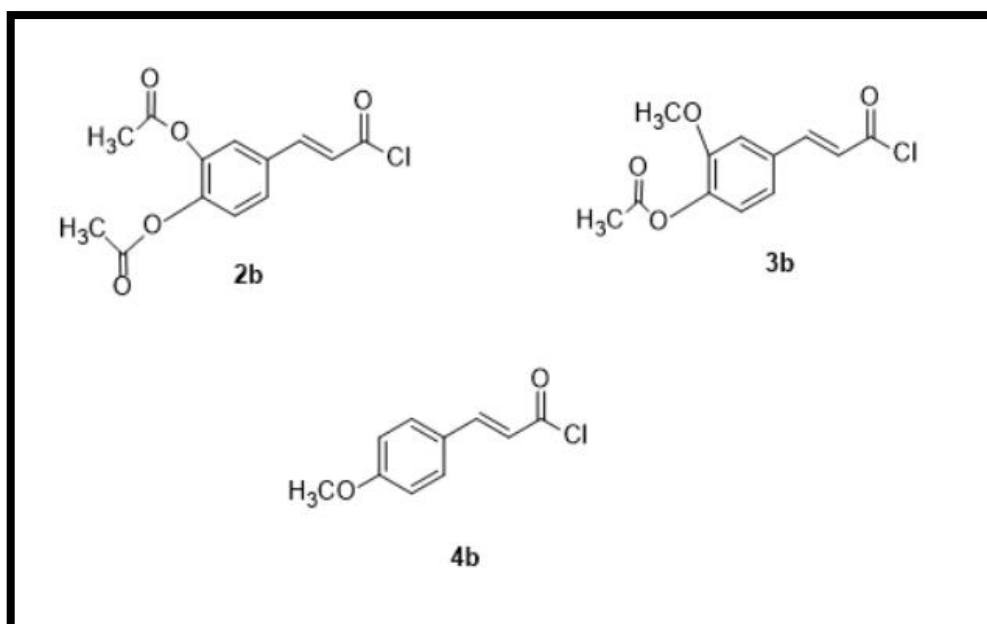


Εικόνα 28 : Γενικός μηχανισμός σύνθεσης χλωριδίων φαινολικών οξέων.

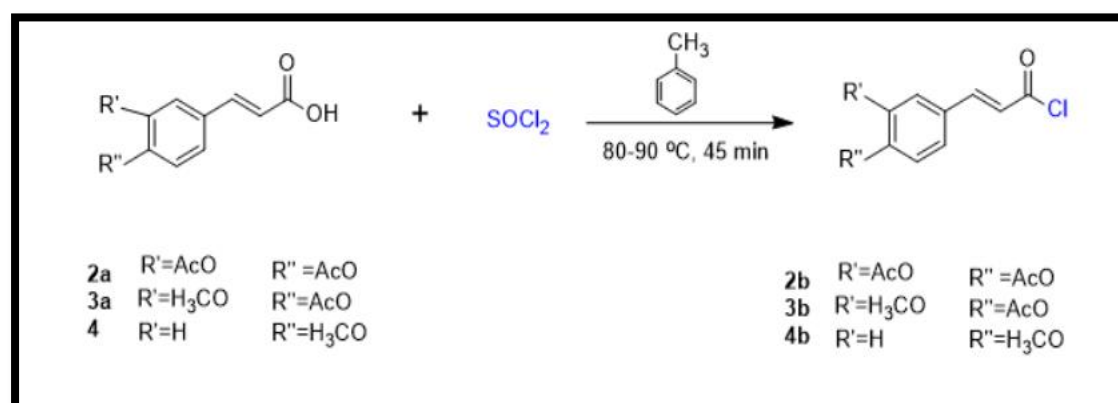
Το πρώτο βήμα του μηχανισμού (*Εικόνα 28*) είναι η προσβολή του οξυγόνου επί του θείου του θειονυλοχλωριδίου (SOCl₂), η οποία οδηγεί σε εκτόπιση του ιόντος χλωρίου. Στο επόμενο στάδιο, το ιόν του χλωριδίου προσβάλλει τον άνθρακα του καρβονυλίου, με αποτέλεσμα τη διάσπαση του δεσμού C-O με αναστροφή της διαμόρφωσης. Στη συνέχεια το HOSCl διασπάται σε HCl και διοξείδιο του θείου, απομακρυνόμενο υπό την μορφή φυσαλίδων.

4.2.2 ΧΛΩΡΙΔΙΑ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

Στην παρούσα διπλωματική διεξήχθη η σύνθεση των χλωριδίων του καφεϊκού, φερουλικού και p-μεθόξυκινναμικού οξέος παρουσία του θειονυλοχλωριδίου και διαλύτη τολουολίου, μέσω αντιδράσεως χλωρίωσης. Οι δομές των χλωριδίων (**2b-4b**) που προέκυψαν και η γενική μέθοδος σύνθεσης παρουσιάζονται στα παρακάτω σχήματα (*Σχήμα 30 & Σχήμα 31*).



Σχήμα 30 : Χημικές δομές των ακυλογλωριδίων καφεϊκό (2b), φερουλικό (3b) και p-μεθοξικινναμικό (4b)

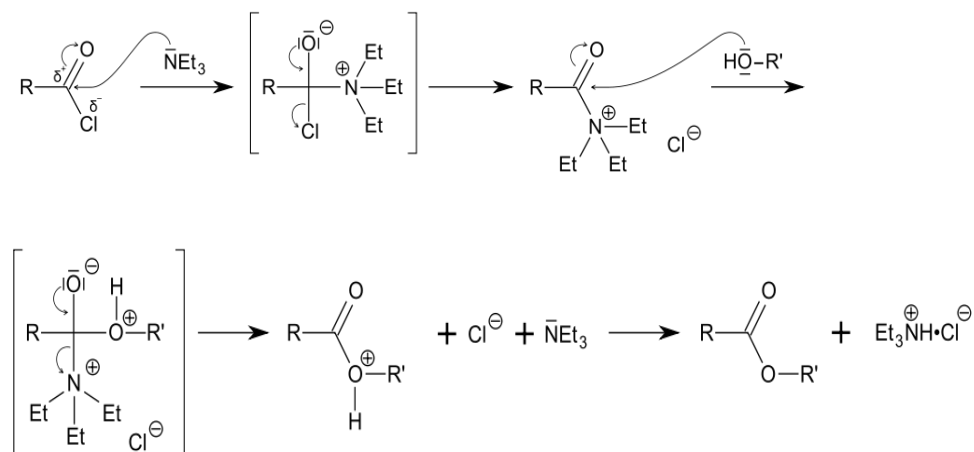


Σχήμα 31 : Συνθετική πορεία χλωρίωσης του ακτετυλο καφεϊκού, ακτετυλο φερουλικού και p-μεθοξικινναμικού οξέος.

Τα παραγόμενα χλωρίδια **2b-4b**, συντέθηκαν μέσω αντίδρασης χλωρίωσης των παραπάνω οξέων **2a-4a** με περίσσεια θειονυλοχλωριδίου SOCl₂ και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς καθαρισμό ή κάποια άλλη επεξεργασία στα περαιτέρω στάδια, καθώς λόγω της αυξημένης τους αστάθειας ενδέχεται να δώσουν προϊόντα υδρόλυσης είτε σε βασικές είτε σε όξινες συνθήκες.

4.3 ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΩΝ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΔΙΜΕΘΟΞΥ-ΦΑΙΝΥΛΛΙΘΑΝΟΛΗ

4.3.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ

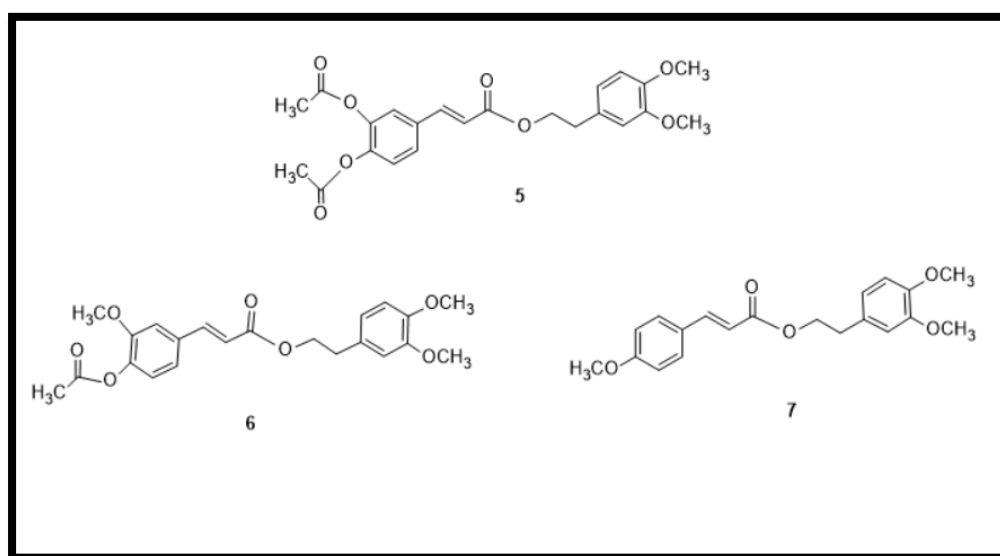


Σχήμα 32 :Μηχανισμός αντίδρασης προς τον σχηματισμό των εστέρων των φαινολικών οξέων.

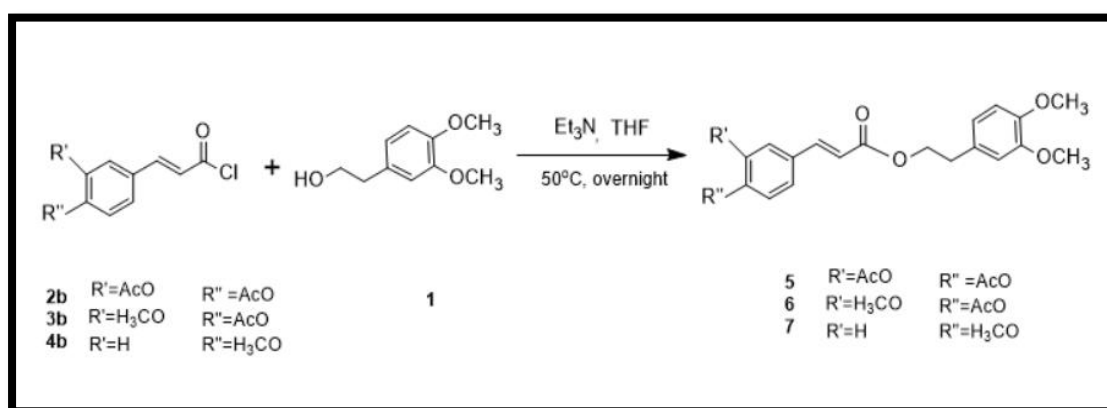
Το ακυλοχλωρίδιο αντιδρά με αλκοόλες και αμίδια προ σχηματισμό εστέρων. Όπως έχει ήδη αναφερθεί το ακυλοχλωρίδιο αποτελεί μία οργανική ένωση με την λειτουργική ομάδα -COCl . Χωρίς να έχει τη δυνατότητα να δημιουργεί δεσμούς υδρογόνου, έχει μικρότερα σημεία βρασμού και τήξεως από τα παρόμοια καρβοξυλικά οξέα. Είναι ένα ιδιαίτερα δραστικό αντιδραστήριο καθώς αν συγκριθεί με το ανάλογο του RCOOH οξύ: το ιόν χλωριδίου είναι μια εξαιρετική αποχωρούσα ομάδα, ενώ το υδροξύλιο όχι υπό κανονικές συνθήκες. Ακόμα και τα αδύναμα πυρηνόφιλα επιτίθενται στο καρβονύλιο. Στον μηχανισμό αυτόν, η χρήση μιας βάσης είναι επιθυμητή προς απομάκρυνση του παραπροϊόντος του υδροχλωρίου, αλλά και για την κατάλυση της αντίδρασης. Ενώ είναι συχνά δυνατό να ληφθούν εστέρες ή αμίδια του καρβοξυλικού οξέος με αλκοόλες ή αμίνες, οι αντιδράσεις αυτές είναι αναστρέψιμες, και συχνά οδηγούν σε χαμηλές αποδόσεις. Η τριαιθυλαμίνη είναι μια συχνά χρησιμοποιούμενη βάση στην οργανική σύνθεση, κατά κύριο λόγο στη προετοιμασία των εστέρων και των αμινών από ακυλοχλωρίδια. Τέτοιες αντιδράσεις οδηγούν στη δημιουργία υδροχλωρίου, το οποίο συνδυάζεται με την τριαιθυλαμίνη σχηματίζοντας άλας τριμεθυλοχλωριδίου, το οποίο συχνά καλείται χλωριούχο τριαιθυλαμμώνιο. Κατά αυτόν τον τρόπο δεσμεύεται το υδροχλώριο από το μίγμα που αντιδρά, το οποίο απαιτείται για την ολοκλήρωση αυτών των αντιδράσεων.

4.3.2 ΕΣΤΕΡΕΣ ΤΩΝ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΔΙΜΕΘΟΞΥ-ΦΑΙΝΥΛΑΙΘΑΝΟΛΗ

Οι εστέρες των φαινολικών οξέων με την διμεθόξυ-φαινυλαιθανόλη (**5,6,7**) παρασκευάστηκαν μέσω αντιδράσεως εστεροποίησης, μεταξύ των χλωριδίων των ακετυλιωμένων καφεϊκού και φερουλικού καθώς και με το χλωρίδιο του p-μεθοξυκινναμικού, με την διμεθόξυ-φαινυλαιθανόλη (**1**), παρουσία τριαιθυλαμίνης (Et_3N) και τετραϋδροφουρανίου (THF). Οι χημικές δομές **5,6,7** που προέκυψαν καθώς και η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε, παρουσιάζονται παρακάτω (Σχήματα 33 & 34).



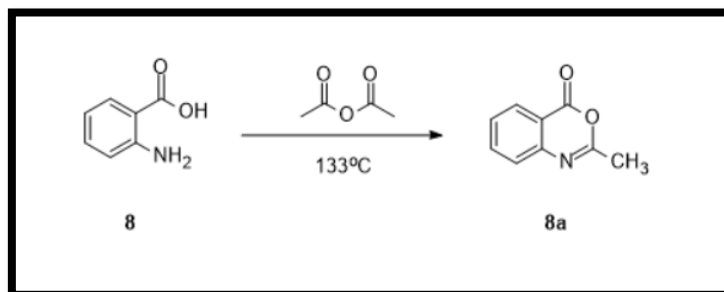
Σχήμα 33 : Χημικές δομές των εστέρες των φαινολικών οξέων με την διμεθόξυ-φαινυλαιθανόλη



Σχήμα 34: Συνθετική πορεία εστεροποίησης του χλωριδίου του ακετυλο καφεϊκού και ακετυλο φερουλικού και p-μεθοξυκινναμικού οξέος.

4.4 ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ 2-ΜΕΘΥΛΟ-4-Η-3,1-ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗΣ

Η 2-μεθυλο-4-Η-3,1-βενζοξαζιν-4-όνη παρασκευάζεται με θέρμανση του ανθρανιλικού οξέος με οξικό ανυδρίτη .

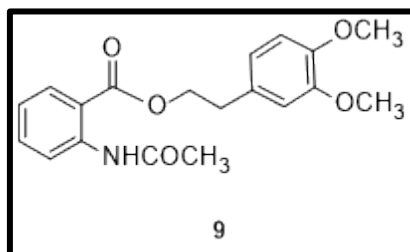


Σχήμα 35 :Συνθετική πορεία της 2-μεθυλο-4-Η-3,1-βενζοξαζιν-4-όνης

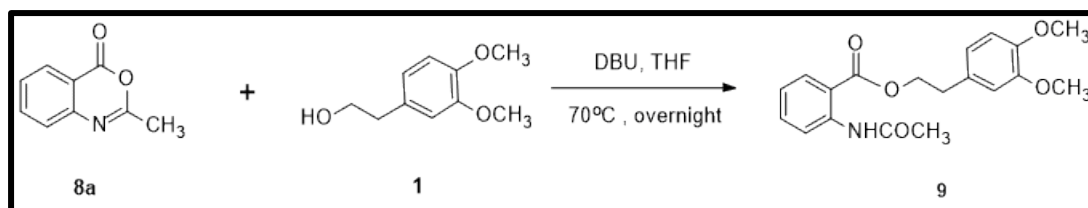
Η 2-μεθυλο-4Η-3,1-βενζοξαζιν-4-όνη (**8a**) δεν είναι ιδιαίτερα σταθερή με αποτέλεσμα να πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα, καθώς εκτεθειμένη στην ατμόσφαιρα μετατρέπεται προς Ν-ακέτυλο ανθρανιλικό οξύ.

4.4.1 ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΑ ΤΗΣ 2-ΜΕΘΥΛΟ-4Η-3,1-ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΔΙΜΕΘΟΞΥ-ΦΑΙΝΥΛΑΙΘΑΝΟΛΗ

Ο εστέρας της 2-μεθυλο-4Η-3,1-βενζοξαζιν-4-όνης με την διμεθόξυ-φαινυλαιθανόλη (**9**) παρασκευάστηκε μέσω αντιδράσεως εστεροποίησης, μεταξύ της 2-μεθυλο-4Η-3,1-βενζοξαζιν-4-όνης με την διμεθόξυ-φαινυλαιθανόλη (**1**), παρουσία 1,8-Diazabicycloundec-7-ene (DBU) και τετραϋδροφουρανίου (THF). Το μόριο που προέκυψε και η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε παρουσιάζονται παρακάτω (Σχήματα 36 & 37).



Σχήμα 36 : Χημική δομή του 3,4-dimethoxyphenethyl 2-acetamidobenzoate



Σχήμα 37: Συνθετική πορεία εστεροποίησης της 2-μεθυλο-4-Η-3,1-βενζοξαζιν-4-όνης με την διμεθόξυ-φαινυλαιθανόλη

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 5

Σύνθεση εστέρων του ανθρανιλικού και φαινολικών οξέων

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται αναλυτικά οι συνθήκες, τα ακριβή στοιχεία που είναι απαραίτητα για την διεξαγωγή των αντιδράσεων καθώς και οι αποδόσεις των αντιδράσεων, τα σημεία τήξης των προϊόντων και τα φάσματα NMR για την ταυτοποίηση και τον έλεγχο καθαρότητας αυτών.

5. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ-ΟΡΓΑΝΟΛΟΓΙΑ

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (^1H NMR) έχουν καταγραφεί με το όργανο Varian 300MHz και ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε το δευτεριωμένο διμεθυλοσουλφοξείδιο ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) και το δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (CDCl_3). Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων, δίνονται σε ppm. Η πολλαπλότητα των σημάτων στα φάσματα ^1H NMR αναφέρονται ως : s (singlet, απλό), d (doublet, διπλό), t (triplet, τριπλό), q (quartet, τετραπλό), m (multiplet, πολλαπλό), br (broad, ευρύ). Οι σταθερές συζεύξεως J δίνονται σε Hz.

Ο προσδιορισμός των σημείων τήξης (Σ.Τ.) έγινε σε ανοικτούς τριχοδιαμετρικούς σωλήνες σε συσκευή Gallenkamp και οι τιμές τους δεν έχουν διορθωθεί.

Η παρακολούθηση της πορείας των αντιδράσεων έγινε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) σε πλάκες αλουμινίου, επιστρωμένες με Silica gel F254 της εταιρίας Merck. Οι κηλίδες των χρωματογραφημάτων TLC εμφανίστηκαν με λάμπα υπεριώδους (UV) ακτινοβολίας στα 254 nm και με εμποτισμό σε διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος (PMA) σε αναλογία (αιθανολικό διάλυμα PMA 7% /EtOH 1:2).

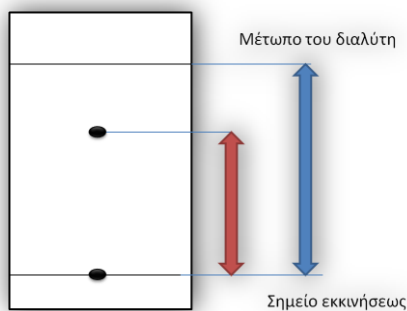
5.1 ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ

• ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΗΛΗ

Η χρωματογραφία προσροφήσεως οφείλεται στην ιδιότητα των στερεών επιφανειών να προσροφούν λεπτές στοιβάδες μορίων . Η προσρόφηση αυτή είναι με τη σειρά της αποτέλεσμα των αναπτυσσόμενων , μεταξύ του προσροφητικού και των προσροφούμενων μορίων , ασθενών διαμοριακών δυνάμεων (ηλεκτροστατικών δυνάμεων και δυνάμεων van der Waals). Η διαδικασία της προσροφήσεως είναι αντιστρεπτή εξαιτίας του ότι οι διαμοριακές δυνάμεις είναι ασθενείς. Η ένταση των δυνάμεων αυτών εξαρτάται από το προσροφητικό και τη προσροφούμενη ουσία και είναι δυνατόν το προσροφητικό να προσροφά ισχυρότερα το ένα από τα διάφορα συνθετικά ενός μίγματος .

Ο κυριότερος παράγοντας από τον οποίο εξαρτάται η επιτυχία ενός χρωματογραφικού διαχωρισμού είναι η σχετική πολικότητα των μορίων στο προς διαχωρισμό μίγμα. Η πολικότητα αυτή σχετίζεται με την ισχύ των διαμοριακών επιδράσεων που αναπτύσσονται ανάμεσα στο υπό εξέταση μόριο και σε άλλα που απαντούν στο περιβάλλον του. Όσο μεγαλύτερη διαφορά πολικότητας έχουν δυο ουσίες , τόσο ευκολότερος είναι ο διαχωρισμός τους.

Για την εύρεση κατάλληλου συστήματος έκλουσης γίνονται δοκιμές ,με τη μέθοδο της χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (TLC). Για να επιτευχθεί καλός διαχωρισμός θα πρέπει τα R_f των συστατικών του μίγματος να διαφέρουν τουλάχιστον κατά 0.2-0.3 (**Εικόνα 29**). Συλλέγονται κλάσματα συγκεκριμένου όγκου και γίνεται ανάλυση αυτών για να προσδιοριστεί σε ποιά από αυτά υπάρχει ουσία με τη μέθοδο της χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (**Εικόνα 31**).



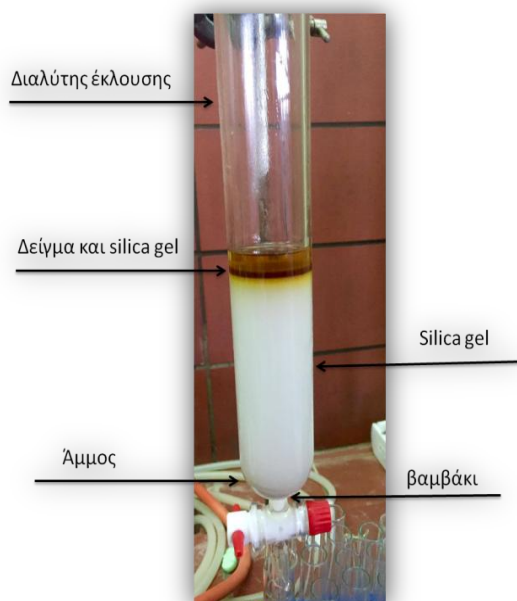
Εικόνα 29: Σχηματική απεικόνιση ενός TLC.

$$R_f = \frac{\text{απόσταση ουσίας από το σημείο εκκίνησης}}{\text{απόσταση μετώπου διαλύτη από το σημείο εκκίνησης}}$$

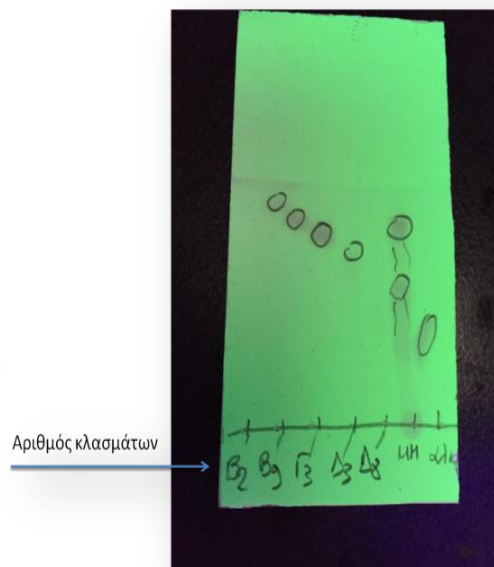
Η διαδικασία διαχωρισμού του εστέρα από την ελεύθερη αλκοόλη πραγματοποιείται με χρωματογραφία προσρόφησης. Η στήλη πρέπει να διαθέτει στο κάτω μέρος της ειδικό πορώδη δίσκο και άμμο.

Αρχικά σε ποτήρι ζέσεως προστίθεται ποσότητα silica gel και κατάλληλη ποσότητα από τον διαλύτη έκλουσης και αναδεύεται μέχρι να σχηματίσει υλίσ. Ύστερα, η στήλη πληρώνεται με την ιλύ από silica gel και στη συνέχεια προστίθεται επιπλέον διαλύτης έκλουσης ο οποίος κινείται με την βοήθεια της βαρύτητας δια μέσου της στατικής φάσης. Η προσθήκη του διαλύτη γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή προκειμένου να μην διαταραχθεί η επιφάνεια της στατικής φάσης. Έπειτα ανοίγει η στρόφιγγα και αφήνεται να τρέξει ο διαλύτης από τη στήλη και τον συλλέγουμε σε ποτήρι ζέσεως έτσι ώστε να επαναχρησιμοποιηθεί. Το ξηρό πλέον προς διαχωρισμό δείγμα προστίθεται προσεκτικά με τη βοήθεια πιπέτας στην ελεύθερη επιφάνεια της silica gel και η σφαιρική φιάλη ξεπλένεται με το σύστημα διαλυτών. Τέλος προστίθεται στη στήλη το σύστημα διαλυτών και ανοίγει η στρόφιγγα αφήνοντας τον διαλύτη να τρέξει μέχρι το δείγμα να απορροφηθεί από την επιφάνεια της silica gel. Τα κλάσματα συλλέγονται σε δοκιμαστικούς σωλήνες και γίνεται έλεγχος της πορείας καθαρισμού με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας. Τα κλάσματα τα οποία

περιέχουν τον ζητούμενο εστέρα συγκεντρώνονται και εξατμίζονται υπό ελαττωμένη πίεση.



Εικόνα 30: Χρωματογραφική στήλη



Εικόνα 31 : Έλεγχος της καθαρότητας των κλασμάτων της χρωματογραφικής στήλης με TLC

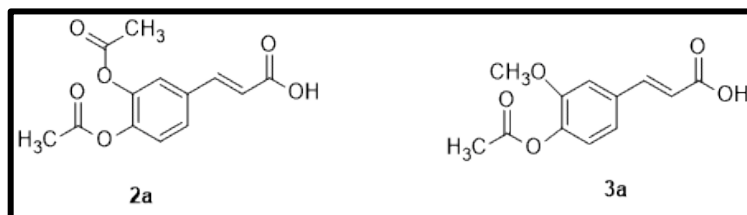
• ΑΝΑΚΡΥΣΤΑΛΛΩΣΗ

Η ανακρυστάλλωση είναι μια απλή διαδικασία κατά την οποία γίνεται επανακρυστάλλωση μιας ένωσης που έχει ήδη κρυσταλλωθεί. Η οργανική ένωση που θέλουμε να διαχωρίσουμε πρέπει να είναι ελάχιστη διαλυτή σε κάποιο διαλύτη εν ψυχρώ ενώ θα πρέπει να είναι διαλυτή στον ίδιο διαλύτη εν θερμώ. Παράλληλα οι προσμίξεις που είναι ανεπιθύμητες είναι διαλυτές τόσο εν θερμώ όσο και εν ψυχρώ στον ίδιο διαλύτη. Παρασκευάζεται κορεσμένο διάλυμα της προς καθαρισμό ουσίας σε θερμό διαλύτη και στη συνέχεια αφήνουμε το διάλυμα να ψυχθεί. Με την ψύξη του διαλύματος η ένωση θα παραληφθεί έπειτα από διήθηση υπό τη μορφή κρυστάλλων.

5.2 ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΑΚΕΤΥΛΟ-ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ

Τα φαινολικά οξέα (καφεϊκό και φερούλικό οξύ), ο οξικός ανυδρίτης (Ac_2O) και ο βασικός καταλύτης, που χρησιμοποιήθηκαν είναι χημικώς καθαρά εμπορικά προϊόντα. Οι ακετυλο φαινολικές δομές **2a-3a** που αποτελούν εστέρες οξικού οξέος

παρασκευάστηκαν μέσω αντίδρασης ακετυλίωσης παρουσία οξικού ανυδρίτη και ενός βασικού καταλύτη.

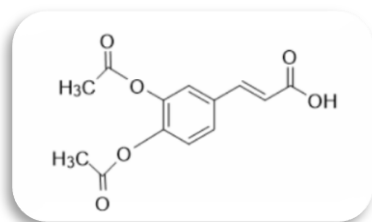


Σχήμα 38 : Χημικές δομές των ακετυλιωμένων φαινολικών οξέων , καφεϊκού (2a) και φερουλικού (3a) οξέος.

5.2.1 ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΑΚΕΤΥΛΟ-ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ (2a-3a)

Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 1eq φαινολικού οξέος σε 2eq οξικού ανυδρίτη και εν συνεχεία προστίθεται κατάλληλη ποσότητα πυριδίνης. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 24 ώρες στους 80⁰C υπό αδρανείς συνθήκες. Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθείται με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC).

Ακετυλο καφεϊκό οξύ (2a)



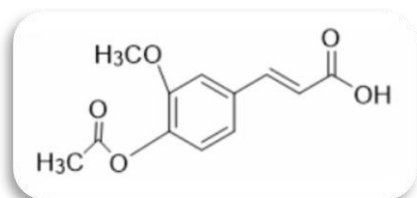
Σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο, σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 2,775 mmol (0,5gr) καφεϊκού οξέος (2), 0,629 ml οξικού ανυδρίτη και 5,55 ml πυριδίνης. Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθείται με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC) σε σύστημα διαλυτών διχλωρομεθανίου: μεθανόλης – 9,5:0,5. Στη συνέχεια η πυριδίνη απομακρύνεται με εξάτμιση υπό ελαττωμένη πίεση στους 80⁰C για 30 λεπτά, οπότε προκύπτει στερεό το οποίο υφίσταται κατεργασία με οξικό αιθυλεστέρα (EtOAc) και διηθείται. Στο διήθημα γίνεται προσθήκη κατάλληλης ποσότητας πάγου και ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (EtOAc). Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής φάσης που προκύπτει από την εκχύλιση με ξηραντικό μέσο το θειικό νάτριο (Na₂SO₄) και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό ελαττωμένη πίεση, οπότε προκύπτει στερεό υπόλειμμα.

Απόδοση : 70%

Μοριακό βάρος : 264,23

Σ.Τ. : 160-163⁰C

Ακετυλο φερουλικό οξύ (3a)



Σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο, σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 2,574 mmol (0,5gr) φερουλικού οξέος σε 0,486 ml οξικού ανυδρίτη και 5,148 ml πυριδίνης. Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθείται με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC) σε σύστημα διαλυτών EtOAc:PE - 7:3. Στη συνέχεια η πυριδίνη απομακρύνεται με εξάτμιση υπό ελαττωμένη πίεση στους 80 °C. Παραλαμβάνεται στερεό λευκού χρώματος κατόπιν διήθησης υπό κενό και εκπλύσεων με διαιθυλαιθέρα (Et₂O).

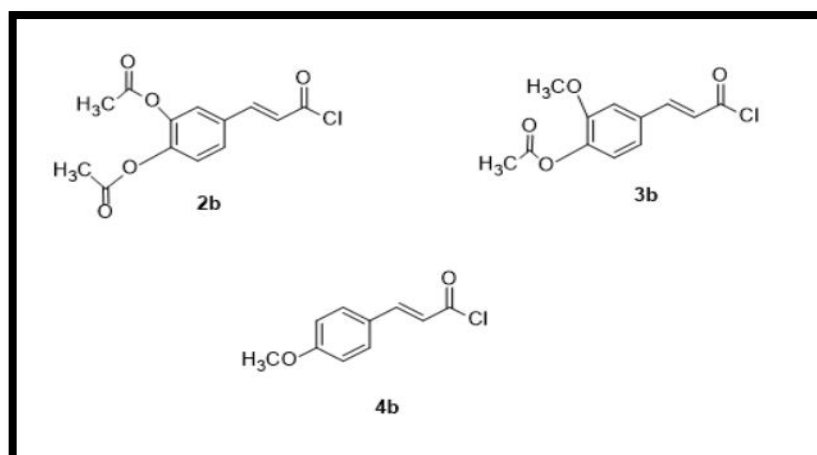
Απόδοση : 64%

Μοριακό βάρος : 236,22

Σ.Τ. : 191 - 194⁰C

5.3 ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΧΛΩΡΙΔΙΩΝ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ (2b-4b)

Το θειονυλοχλωρίδιο (SOCl₂) και το τολουόλιο που χρησιμοποιήθηκαν είναι χημικώς καθαρά εμπορικά προϊόντα. Τα χλωρίδια **2b-4b** των ακετυλιωμένων οξέων καφεϊκού και φερουλικού καθώς και το χλωρίδιο του p-μεθοξυκιναμικού οξέος παρασκευάστηκαν μέσω αντίδρασης με θειονυλοχλωρίδιο σε διαλύτη τολουολίου.

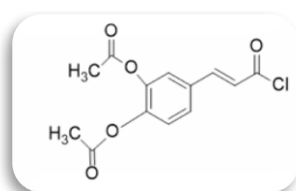


Εικόνα 32 : Χημικές δομές των ακυλοχλωριδίων καφεϊκού (2b), φερουλικού (3b) και p-μεθοξυκινναμικού (4b) οξέος.

5.3.1 ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΧΛΩΡΙΔΙΩΝ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ (2b-4b)

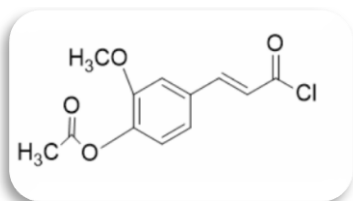
Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 1eq του κατάλληλου ακετυλο φαινολικού οξέος ή του p-μεθοξυκινναμικού οξέος με ορισμένη ποσότητα τολουολίου και 4eq θειονυλοχλωριδίου. Ακολουθεί ανάδευση υπό θέρμανση στους 80-90 °C για 45min. Μετά το πέρας της αντίδρασης, πραγματοποιείται εξάτμιση της περίσσειας του θειονυλοχλωριδίου υπό ελαττωμένη πίεση. Τα παραγόμενα χλωρίδια των οξέων χρησιμοποιούνται άμεσα, χωρίς περαιτέρω καθαρισμό, στο επόμενο στάδιο.

Χλωρίδιο Ακετυλο καφεϊκού οξέος (2b)



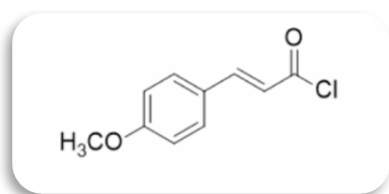
Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο παρασκευής χλωριδίων φαινολικού οξέος, σε 1,92 mmol (508mg) του ακετυλο καφεϊκού οξέος προστίθενται 4,29ml τολουολίου και 7,69 mmol (0.56ml) θειονυλοχλωριδίου.

Χλωρίδιο Ακετυλο φερουλικού οξέος (3b)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο παρασκευής χλωριδίων φαινολικού οξέος, σε 1,427mmol (337,2mg) του ακετυλο φερουλικού οξέος προστίθενται 3,185 ml τολουολίου και 5,709 mmol (0.415ml) θειονυλοχλωριδίου.

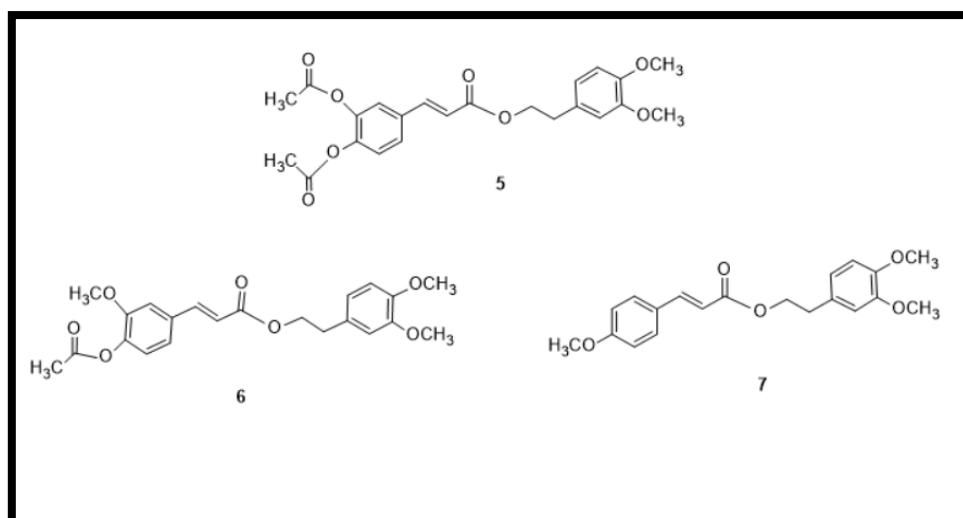
Χλωρίδιο p-μεθοξυκινναμικού οξέος (4b)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο παρασκευής χλωριδίων φαινολικού οξέος, σε 2,244 mmol (400mg) του p-μεθοξυκινναμικού οξέος 47,09 mmol (3,401ml) θειονυλοχλωριδίου.

5.4 ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΩΝ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΔΙΜΕΘΟΞΥ-ΦΑΙΝΥΛΑΙΘΑΝΟΛΗ (5,6,7)

Οι εστέρες των φαινολικών οξέων με την διμεθόξυ-φαινυλαιθανόλη (5,6,7) παρασκευάστηκαν μέσω αντιδράσεως εστεροποίησης, μεταξύ κατάλληλων χλωριδίων των ακετυλιωμένων φαινολικών οξέων (2-3b), του χλωριδίου του p-μεθοξυκινναμικού οξέος και της διμεθόξυ-φαινυλαιθανόλης, παρουσία τριαιθυλαμίνης (Et₃N) και διαλύτη τετραϋδροφουρανίου (THF).

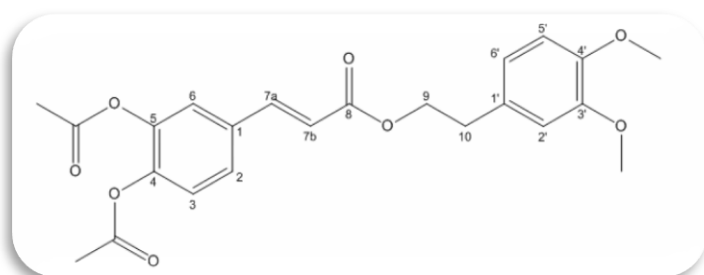


Εικόνα 33 : Χημικές δομές των εστέρων των φαινολικών οξέων με την διμεθόξυ-φαινυλαιθανόλη.

5.4.1 ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΤΩΝ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΩΝ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΔΙΜΕΘΟΞΥ-ΦΑΙΝΥΛΑΙΘΑΝΟΛΗ (5,6,7)

Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 1 eq του κατάλληλου χλωριδίου του ακετυλοφαινολικού οξέος ή του χλωριδίου του p-μεθοξικινναμικού οξέος και 0.83 eq της διμεθόξυ-φαινυλαιθανόλης (1), διαλυόμενα σε κατάλληλη ποσότητα τετραϋδροφουρανίου (THF). Εν συνεχεία στο μίγμα προστίθεται η τριαιθυλαμίνη (Et₃N). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση στους 50⁰C για 24 ώρες υπό αδρανείς συνθήκες. Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθείται με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC) σε σύστημα διαλυτών πετραλαϊκού αιθέρα: οξικού αιθυλεστέρα - 6:4.

Εστέρας του διακετυλο-καφφεϊκού οξέος με την 3,4-Διμεθοξυ-φαινυλαιθανόλη [(E)-4-(3,4-dimethoxyphenethoxy)-3-oxoprop-1-enyl]-1,2-phenylene diacetate] (5)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης των εστέρων των φαινολικών οξέων με την διμεθόξυ-

φαινυλαιθανόλη, προστίθενται 2,02 mmol (571 mg) του χλωριδίου του ακετυλοκαφεϊκού οξέος και 1,68 mmol (306,73 mg) της διμεθόξυ-φαινυλαιθανόλης, διαλυόμενα σε 8,4 ml THF. Εν συνεχεία στο μίγμα προστίθενται 0,76ml τριαιθυλαμίνης. Έπειτα έγινε εκπλύση με διαλύτη διαιθυλαιθέρα (Et₂O) και διήθηση υπό κενό και εξάτμιση του διηθήματος. Το τελικό προϊόν καθάρισε με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα διαλυτών PE : EtOAc-6,5:3,5 (Εικόνα 34).

Επειδή το σύστημα έκλυσης που επιλέχθηκε δεν διαλύει το μίγμα που πρόκειται να διαχωριστεί επιλέχθηκε η μέθοδος dry packing ως καταλληλότερη για το φόρτωμα της στήλης. Στη σφαιρική φιάλη στην οποία βρίσκεται το προς διαχωρισμό μίγμα, προστίθεται η ελάχιστη δυνατή ποσότητα μεθανόλης ως κατάλληλος διαλύτης και λίγη ποσότητα silica gel. Έπειτα, ακολουθεί εξάτμιση της μεθανόλης υπό κενό με στόχο την πρόσδεση της ουσίας στη silica gel.



Εικόνα 34 : Η διαδικασία διαχωρισμού των συστατικών του δείγματος με χρωματογραφική στήλη και η λήψη κλασμάτων.

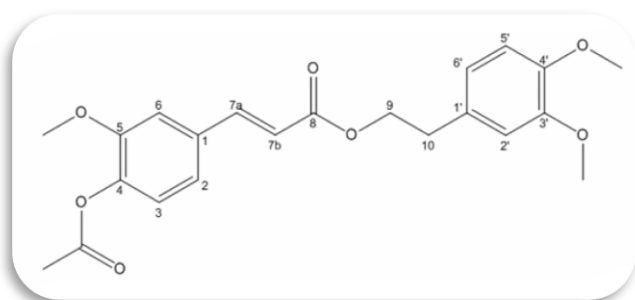
Απόδοση : 15%

Σ.Τ. : 102-104 °C

Μοριακό βάρος : 428,43

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.61(1H, d, J=15.9Hz , H-7a), 7.43(2H, m, H-6, H-2) , 7.22(1H, d, J=8.2Hz , H-3) 6.84-6.77 (3H, m, H-2',6',7'), 6.37(1H, d, J=15.9Hz, H-7b), 4.41 (2H, t, J=7.1Hz, H-9), 3.89 (6H, two s, 2(-OAc)) 2.98 (2H, t, J=7.1Hz, H-10), 2.34 (6H, s, 2(-OCH₃))

Εστέρας του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την 3,4-διμεθοξυ-φαινυλαιθανόλη [(E)-3,4-dimethoxyphenethyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylate] **(6)**



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης των εστέρων των φαινολικών οξέων με την διμεθοξυ-φαινυλαιθανόλη, προστίθενται 1,409 mmol (358,9 mg) του χλωριδίου του ακετυλο φερουλικού οξέος και 1,174 mmol (213,99 mg) της διμεθοξυ-φαινυλαιθανόλης, διαλυόμενα σε 5,87 ml THF. Εν συνεχεία στο μίγμα προστίθενται 0,528 ml τριαιθυλαμίνης. Έπειτα έγινε έκπλυση με διαλύτη διαιθυλαιθέρα (Et₂O) και διήθηση υπό κενό. Στο διήθημα εκ νέου διήθηση και το στερεό που παραλήφθηκε καθαρό έπειτα από ανακρυστάλλωση σε σύστημα εξάνιου -διχλωρομεθανίου.

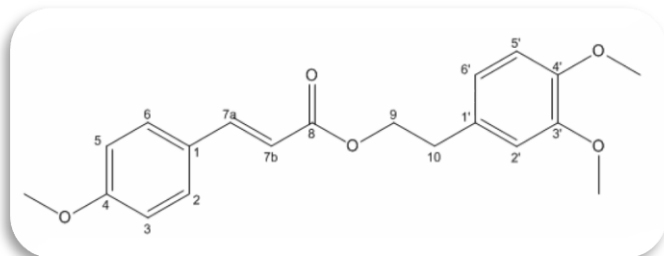
Απόδοση : 67%

Σ.Τ. : 127-129 °C

Μοριακό βάρος : 400,42

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.63(2H, d, J=15.8 Hz , H-7b) , 7.21-7.03(4H, m, H-2',5',6',6), 6.82-6.78 (2H, m, H-2,3), 6.37 (1H, d, J=15.9 Hz, H-7a), 4.42 (2H, t, J=7.1 Hz H-9), 3.89 (9H, s, 3(-OCH₃)), 2.99(2H, t, J=7.1 Hz , H-10), 2.35 (3H, s, (-OAc))

Εστέρας του 4-μεθοξυ-κινναμικού οξέος με την 3,4-διμεθοξυ-φαινυλαιθανόλη(**E**)-3,4-DIMETHOXYPHENETHYL 3-(4-METHOXYPHENYL)ACRYLATE (**7**)



Σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης των εστέρων των φαινολικών οξέων με την διμεθόξυ-φαινυλαιθανόλη, προστίθενται 2,44 mmol (458,8 mg) του χλωριδίου του p-μεθοξυκινναμικού οξέος και 1,87mmol (340,75 mg) της διμεθόξυ-φαινυλαιθανόλης, διαλυόμενα σε 9,35 ml THF. Εν συνεχεία στο μίγμα προστίθενται 0,84 ml τριαιθυλαμίνης. Έπειτα έγινε εκπλύση με διαλύτη διαιθυλαιθέρα (Et₂O), διήθηση υπό κενό και εξάτμιση του διηθήματος. Παραλαμβάνεται προϊόν πορτοκαλί χρώματος κατόπιν ανακρυστάλλωσης σε σύστημα εξανίου-οξικού αιθυλεστέρα (EtOAc) .

Ο εστέρας **7** παραλήφθηκε κατόπιν ανακρυστάλλωσης. Ο διαλύτης που επιλέχθηκε είναι το εξάνιο διότι :

- Δεν αντιδρά με την ένωση που θα ανακρυσταλλωθεί.
- Δεν διαλύει καθόλου την ένωση σε χαμηλή θερμοκρασία αλλά την διαλύει σε υψηλή θερμοκρασία. Παρόλα αυτά επειδή δεν διαλύεται σε μεγάλο βαθμό εν θερμώ , προστέθηκε στάγδην οξικός αιθυλεστέρας (EtOAc).



Εικόνα 35 :Το προϊόν 7 πριν την ανακρυστάλλωση.



Εικόνα 36: Το προϊόν 7 μετά την ανακρυστάλλωση.



Εικόνα 37: Το διήθημα έπειτα από την ανακρυστάλλωση.



Εικόνα 38: Παραλαβή του προϊόντος 7 έπειτα από διήθηση υπό κενό.

Απόδοση :41%

Σ.Τ. : 110-113 °C

Μοριακό βάρος : 342,39

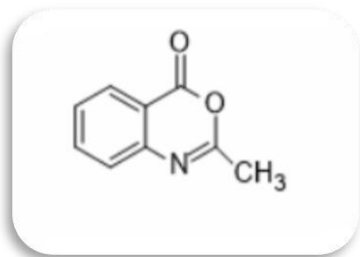
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.63(1H, d, J=15.9Hz , H-8a) 7.46 (2H, d, J=8.7Hz, H-7, H-2), 6.90(2H, d, J=8.6Hz, H-6, H-3) 6.80 (3H,d, J=9.4Hz, H-2',5',6') , 6.30(1H , d, J=15.9Hz, H-8b), 4,41(2H, t , J= 6Hz, H-10) 3.89 (6H, two s, 2(-OCH₃)) 3.85 (3H, s,-OCH₃) 2.98 (2H, t, J=7.0 Hz, H-11)

5.5 ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ 2-ΜΕΘΥΛΟ-4Η-3,1-ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗΣ(8a)

Το ανθρανιλικό οξύ και ο οξικός ανυδρίτης (Ac₂O), που χρησιμοποιήθηκαν είναι χημικώς καθαρά εμπορικά προϊόντα. Η 2-μεθυλο-4-Η-3,1-βενζοξαζιν-4-όνης παρασκευάστηκε μέσω αντίδρασης του ανθρανιλικού οξέος και του οξικού ανυδρίτη.

5.5.1 ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΤΗΣ 2-ΜΕΘΥΛΟ-4Η-3,1-ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗΣ (8a)

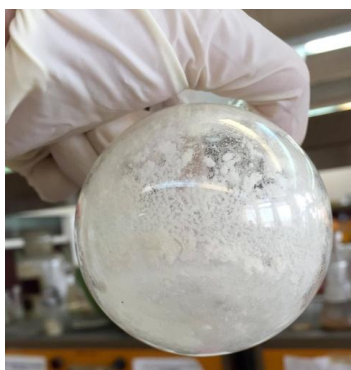
2-μεθυλο-4Η-3,1-βενζοξαζιν-4-όνη (8a)



3,645 mmol (0,5 g) ανθρανιλικού οξέος προστίθενται σε 3,65ml οξικού ανυδρίτη και το μίγμα αναδεύεται στους 133 °C για δυο ώρες. Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθείται με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας, σε σύστημα διαλυτών πετρελαϊκού αιθέρα: οξικού αιθυλεστέρα - 4:6. Στη συνέχεια ακολουθεί η απομάκρυνση του διαλύτη με εξατμηση για περίπου μια ώρα στους 80°C και ύστερα το διάλυμα ψύχεται απότομα σε παγόλουτρο και δημιουργείται στερεό. Προστίθεται πετρελαϊκός αιθέρας και το ίζημα διηθείται υπό κενό και εκπλένεται με πετρελαϊκό αιθέρα. Έπειτα εξατμίζεται υπό κενό ο πετρελαϊκός αιθέρας του διήθηματος. Έτσι λαμβάνεται η 2-μεθυλο-4Η-3,1-βενζοξαζιν-4-όνη, με τη μορφή άσπρης σκόνης.



Εικόνα 39 : Απότομη ψύξη του διαλύματος σε παγόλουτρο πριν τη διήθηση.



Εικόνα 40 : Εξάτμιση και παραλαβή της 2-μεθυλο-4H-3,1-βενζοξαζιν-4-όνης.

Απόδοση : 57%

Σ.Τ. : 75-76 °C

Μοριακό βάρος : 151

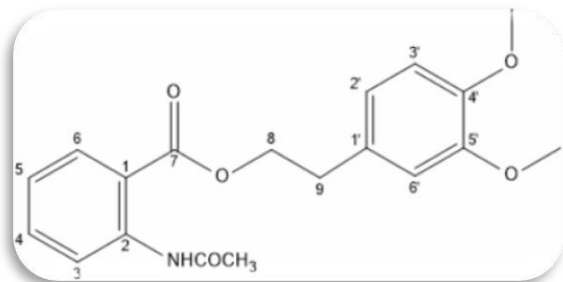
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.18 (1H, dd, J= 7.8Hz, H-5), 7.87-7.73(1H, m, H-7), 7.55-7.50 (2H, m, H-6, H-8) 2,49 (3H, s , -CH₃)

5.6 ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ 3,4-ΔΙΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΕΘΥΛ 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟΒΕΝΖΟΪΚΟΥ ΕΣΤΕΡΑ (9)

Ο εστέρας της 2-μεθυλο-4H-3,1-βενζοξαζιν-4-όνης με την διμεθόξυφαινυλαιθανόλη (9) παρασκευάστηκε μέσω αντιδράσεως εστεροποίησης, παρουσία DBU και διαλύτη τετραϋδροφουρανίου (THF).

5.6.1 ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΤΟΥ 3,4-ΔΙΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΕΘΥΛ 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟΒΕΝΖΟΪΚΟΥ ΕΣΤΕΡΑ (9)

3,4-ΔΙΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΕΘΥΛ 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟΒΕΝΖΟΪΚΟΣ ΕΣΤΕΡΑΣ (9)

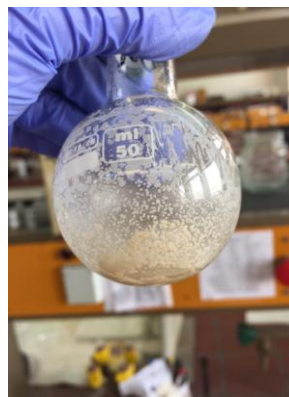


2,24 mmol (338,7 mg) 2-μεθυλο-4-Η-3,1-βενζοξαζιν-4-όνης και 3,36 mmol (613,091 mg) διμεθόξυ-φαινυλαιθανόλης προστίθενται σε 10,161ml τετραϋδροφουρανίου (THF) και 0,4486 mmol (68,294mg) DBU και το μίγμα αναδεύεται στους 70 °C για 24 ώρες υπό αδρανείς συνθήκες. Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθείται με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας, σε σύστημα διαλυτών πετρωλαϊκού αιθέρα: οξικού αιθυλεστέρα - 4:6. Στη συνέχεια το διάλυμα ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου και προστίθενται στάγδην HCl 10% έτσι ώστε να δεσμευτεί το DBU. Γίνεται προσθήκη κατάλληλης ποσότητας νερού και ακολουθεί εκχύλιση με διχλωρομεθάνιο (DCM). Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής φάσης με ξηραντικό μέσο το θειικό νάτριο (Na₂SO₄) και ο διαλύτης (DCM) εξατμίζεται υπό ελαττωμένη πίεση στους 40⁰C, οπότε προκύπτει πορτοκαλί ελαιώδες προϊόν. Παρέμεινε στην ψύξη για 24 ώρες και παρατηρήθηκε δημιουργία στερεού. Έτσι το τελικό προϊόν παραλαμβάνεται καθαρό έπειτα από προσθήκη διαιθυλαιθέρα (Et₂O) και διήθηση υπό κενό.

Ο καθαρισμός του 3,4-διμεθοξυφαινυλεθυλ 2-ακεταμιδοβενζοϊκού εστέρα επιτεύχθηκε με την προσθήκη διαιθυλαιθέρα ώστε να παραληφθεί μέσω διήθησης υπό κενό το επιθυμητό προϊόν καθαρό.



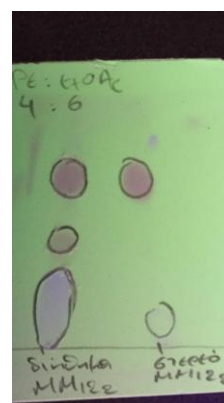
Εικόνα 41: Το διάλυμα πριν την προσθήκη Et_2O



Εικόνα 42: Το διάλυμα μετά την προσθήκη Et_2O



Εικόνα 43 : Το στερεό της διήθησης που είναι ο εστέρας 9



Εικόνα 44: TLC στο διήθημα και στο στερεό της διήθησης

Απόδοση : 65%

Σ.Τ. : 95-99 $^{\circ}\text{C}$

Μοριακό βάρος : 343,37

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 10.99(1H, s, -NH) , 8.68(1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 0.7 Hz, H-6), 7.99 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 1.4 Hz, H-3) 7.56-7.50 (1H, m, H-4), 7.09-7.03(1H, m, H-5), 6.85-6.76 (3H, m , H-2',5',6'), 4.53(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$, H-8), 3.88(6H, two s, 2(- OCH_3), 3.06(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$, H-9), 2.25(3H, s, - NHCOCH_3)

Κεφάλαιο 6

Προσδιορισμός φωτοπροστατευτικής ικανότητας

*Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται
η πειραματική διαδικασία και τα
αποτελέσματα των μετρήσεων του
δείκτη ηλιακής προστασίας *SPF**

6.1 IN VITRO ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗ UVA ΚΑΙ ΤΗ UVB ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

6.1.1 ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ

Σκοπός αυτής της μεθόδου είναι να παρέχει μια *in vitro* μέτρηση του δείκτη SPF και του δείκτη UVAPF προκειμένου να αξιολογηθεί η προστασία που παρέχεται από τα αντηλιακά σκευάσματα στην UVB και UVA ακτινοβολία αντίστοιχα. Η μέθοδος παρέχει *in vitro* δείκτες προστασίας SPF και UVAPF οι οποίοι φαίνονται να συσχετίζονται ικανοποιητικά με τις επίσημες μεθόδους. Δεύτερον, η μέθοδος παρέχει επίσης τρόπο υπολογισμού τιμών του κρίσιμου μήκους κύματος (λ_c).

Το τεστ βασίζεται στην αξιολόγηση της UV-διαπερατότητας μέσω ενός λεπτού υμενίου του αντηλιακού δείγματος απλωμένου σε τραχύ υπόστρωμα, μετά την έκθεση σε ελεγχόμενη δόση UV ακτινοβολίας από καθορισμένη πηγή UV.

Ο *in vitro* δείκτης προστασίας UVA (UVAPF), ο *in vitro* δείκτης προστασίας UVB (SPF) και η *in vitro* τιμή του κρίσιμου μήκους κύματος υπολογίζονται από τα δεδομένα απορρόφησης του εκτιθέμενου δείγματος στην υπεριώδη ακτινοβολία.

Το φασματοφωτόμετρο SPF 290S Optometrics LLC καλύπτει όλο το φάσμα UVB και UVA, σαρώνοντας από τα 290 έως τα 400 nm συγκεντρώνοντας και αποθηκεύοντας δεδομένα με βήμα 1 nm. Ο μονοχρωματικός δείκτης προστασίας (**Monochromatic Protection Factor-MPF**) προσδιορίζεται για κάθε μήκος κύματος και χρησιμοποιείται για να υπολογίσει τη τιμή SPF, χρησιμοποιώντας τα φάσματα δράσης $E(\lambda)$ και $I(\lambda)$.



Εικόνα 45: Φασματοφωτόμετρο SPF 290S Optometrics LLC

6.1.2 ΟΡΟΛΟΓΙΑ

- ***in vitro* UVA δείκτης προστασίας (UVAPF)**

Η απόλυτη προστασία UV που παρέχεται από ένα αντηλιακό προϊόν, η οποία υπολογίζεται από την μετρούμενη *in vitro* διαπερατότητα μετά την ακτινοβολία και σταθμίζεται με το φάσμα δράσης $E(\lambda)$ και με το «πρότυπο» φάσμα εξαγωγής που προκύπτει από ηλιακό προσομοιωτή με φίλτρο UVA.

- ***in vitro* δείκτης ηλιακής προστασίας ($SPF_{in vitro}$)**

Η απόδοση απόλυτης προστασίας του προϊόντος ενάντια στην ερυθματογόνο υπεριώδη ακτινοβολία, υπολογίζεται από την μετρούμενη *in vitro* διαπερατότητα και σταθμίζεται με το φάσμα δράσης $E(\lambda)$ και με το «πρότυπο» φάσμα εξαγωγής που προκύπτει από ηλιακό προσομοιωτή με φίλτρο UV, ο οποίος χρησιμοποιείται για SPF ελέγχους.

- **Μέση μονοχρωματική απορρόφηση $A(\lambda)$**

Η απορρόφηση του αντηλιακού προϊόντος σε μήκος κύματος λ συσχετίζεται με την διαπερατότητα του αντηλιακού T_λ με τον τύπο :

$$A(\lambda) = -\log(T_\lambda)$$

Όπου η διαπερατότητα T_λ είναι το κλάσμα της προσπίπτουσας ακτινοβολίας η οποία διαπερνά το υμένιο του αντηλιακού δείγματος.

- **Ακτινοβολία**

Ροή ανά μονάδα επιφάνειας (W/m^2) πάντα συσχετιζόμενη με ένα προσδιορισμένο εύρος μηκών κύματος, για παράδειγμα το εύρος για την UVA και UVB ακτινοβολία είναι από 290 nm έως 400 nm.

- **Φάσμα ακτινοβολίας $I(\lambda)$ για SPF ή UVAPF ελέγχους**

Ακτινοβολία ανά μονάδα μήκους κύματος, $I(\lambda)$ ($W/m^2 \cdot nm$)

- **Κρίσιμο μήκος κύματος λ_c**

Ορίζεται ως κρίσιμο μήκος κύματος ($\lambda_{critical}$, λ_c) το μήκος κύματος που αντιστοιχεί στο 90% του ολοκληρώματος, δηλαδή στο 90% του εμβαδού της καμπύλης απορρόφησης (90% Area Under the Curve, AUC). Το κρίσιμο μήκος κύματος υπολογίζεται από την εξίσωση :

$$\int_{290}^{\lambda_c} A(\lambda) d\lambda = 0,9 \int_{290}^{400} A(\lambda) d\lambda$$

6.1.3 ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ/ΠΛΑΚΑ

Πρέπει να είναι διαπερατό από τη UV ακτινοβολία, μη φθορίζον, φωτοσταθερό και αδρανές σε όλα τα συστατικά που θα απλωθούν στην πλάκα. Για τη μέθοδο αυτή κατάλληλες είναι οι πλάκες PMMA (Plexiglas πολυμεθυλομεθακρυλικό) με τη μία πλευρά τους να είναι τραχεία.

Το μέγεθος του υποστρώματος θα πρέπει να επιλέγεται έτσι ώστε η περιοχή εφαρμογής να μην είναι μικρότερη από 16 cm² . Συνήθως προτιμάται ένα τετράγωνο σχήμα (π.χ. 50 x 50 x 2,5 mm)



Εικόνα 46 : Πλάκα PMMA

6.1.4 ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΜΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΜΕΝΗΣ ΠΛΑΚΑΣ

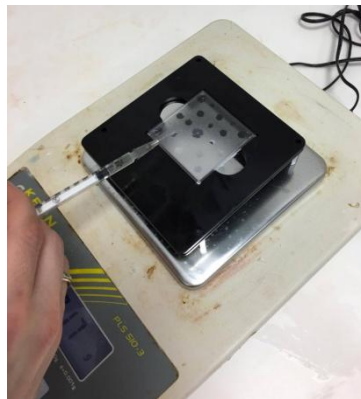
Πρέπει πρώτα να προσδιοριστεί η μετάδοση της UV ακτινοβολίας σε πλάκα αναφοράς. Προετοιμάζεται ένα 100% δείγμα αναφοράς απλώνοντας λίγες σταγόνες γλυκερίνης στην τραχεία επιφάνεια της πλάκας. Η δόση της γλυκερίνης που θα χρησιμοποιηθεί θα πρέπει να είναι τέτοια έτσι ώστε να καλυφθεί ολόκληρη η επιφάνεια (προσεγγιστικά 15μl για πλάκα 50X50 mm). Το φάσμα απορρόφησης SPF της γλυκερίνης βρίσκεται στο "Παράρτημα Φασμάτων Απορρόφησης SPF".

6.1.5 ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Το αντηλιακό προϊόν απλώνεται σε όλη την έκταση της τραχείας επιφάνειας της PMMA πλάκας με ζύγιση 1.3mg / cm² σε πολλές μικρές σταγόνες ίσου όγκου. Για να διασφαλιστεί η σωστή εφαρμογή του δείγματος πρέπει να ζυγίζουμε είτε την πλάκα

είτε την πιπέτα πριν και μετά την εφαρμογή του δείγματος. Είναι σημαντικό να περιοριστεί η πιθανή εξάτμιση του προϊόντος κατά τη διαδικασία ζύγισης. Μετά την εφαρμογή, το αντηλιακό προϊόν απλώνεται όσο το δυνατόν γρηγορότερα σε όλη την έκταση της επιφάνειας της πλάκας με την άκρη του δαχτύλου. Το άπλωμα είναι μια διαδικασία δυο σταδίων. Σε πρώτη φάση το αντηλιακό πρέπει να απλώνεται σε όλη την έκταση όσο το δυνατόν γρηγορότερα (σε λιγότερο από 30 δευτερόλεπτα) χωρίς να ασκείται πίεση. Στη συνέχεια, γίνεται επάλειψη του δείγματος στην τραχεία επιφάνεια χρησιμοποιώντας πίεση (για 20 με 30 δευτερόλεπτα).

Το δείγμα αφήνεται σε ηρεμία για τουλάχιστον 15 λεπτά σε σκοτεινό περιβάλλον και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για να διευκολυνθεί η δημιουργία ενός πρότυπου σταθεροποιημένου φιλμ προϊόντος.



Εικόνα 47 : Εφαρμογή του δείγματος σε πλάκα PMMA

Η πλάκα του επεξεργασμένου προϊόντος τοποθετείται στο φωτισμένο μέρος της συσκευής μέτρησης της πηγής υπεριώδους ακτινοβολίας, και υπολογίζεται μια μέση τιμή της διερχόμενης δέσμης της υπεριώδους ακτινοβολίας μέσα από το δείγμα (με τη χρήση δεδομένων μονοχρωματικής απορρόφησης, υπολογισμένα σε διαφορετικά σημεία της πλάκας ή μετρώντας ολόκληρη τη πλάκα από τα 290 στα 400 nm με βήμα 1nm.

6.1.6 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ

❖ Υπολογισμός του $SPF_{in vitro}$ για κάθε πλάκα

$$SPF_{in vitro} = \frac{\int_{\lambda=290nm}^{\lambda=400nm} E(\lambda) * I(\lambda) * d\lambda}{\int_{\lambda=290nm}^{\lambda=400nm} E(\lambda) * I(\lambda) * 10^{-A(\lambda)} * d\lambda}$$

όπου

$E(\lambda)$ = Φάσμα δράσης (Erythema action spectrum)

$I(\lambda)$ = Φάσμα ακτινοβολίας της πηγής υπεριώδους ακτινοβολίας(Spectral irradiance of the UV source)

$A(\lambda)$ = Μετρήσεις μέσης τιμής μονοχρωματικής απορρόφησης ανά πλάκα του εξεταζόμενου προϊόντος

$d\lambda$ = Βήμα μήκους κύματος (1 nm)

❖ Υπολογισμός UVAPF

$$UVAPF = \frac{\int_{\lambda=320nm}^{\lambda=400nm} E(\lambda) * I(\lambda) * d\lambda}{\int_{\lambda=320nm}^{\lambda=400nm} E(\lambda) * I(\lambda) * 10^{-A(\lambda)} * d\lambda}$$

όπου

$E(\lambda)$ = Φάσμα δράσης (Erythema action spectrum)

$I(\lambda)$ = Φάσμα ακτινοβολίας της πηγής υπεριώδους ακτινοβολίας(Spectral irradiance of the UV source)

$A(\lambda)$ = Μετρήσεις μέσης τιμής μονοχρωματικής απορρόφησης ανά πλάκα του εξεταζόμενου προϊόντος

$d\lambda$ = Βήμα μήκους κύματος (1 nm)

6.2 ΦΑΣΜΑΤΑ UV/VIS

Θεωρήθηκε σκόπιμο προτού γίνουν τα πειράματα προσδιορισμού του SPF, να προσδιοριστεί η απορρόφηση των νέων εστέρων του ανθρανιλικού οξέος (**9**) και των φαινολικών οξέων (**5-7**) καθώς και των αρχικών για τη σύνθεση τους ενώσεων στο υπεριώδες-ορατό φάσμα .

Για την μέτρηση της απορρόφησης ακτινοβολίας χρησιμοποιήθηκε η συσκευή UV/VIS/NIR JASCO V-770 spectrophotometer με της ακόλουθες παραμέτρους-χαρακτηριστικά.

- 800-200nm
- Dacsi internal: 0.2nm
- Scan speed: 400nm/min
- UV/VIS bandwidth: 1.0nm NIR bandwidth: 4.0nm
- UV/Vis response: 0.06sec NIR response: 0.06sec.

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων παρουσιάζονται συνοπτικά στον παρακάτω (Πίνακας 7):

Πίνακας 7 : Αποτελέσματα Απορρόφησης των ενώσεων

Κωδικός	Διαλύτης	Συγκέντρωση (mg/ml)	Απορρόφηση λ_{\max} (nm)
1	MeOH	$1,56 \cdot 10^{-3}$	202,2
2a	MeOH	$6,25 \cdot 10^{-3}$	277,8
3	MeOH	$12,5 \cdot 10^{-3}$	319,8
3a	MeOH	$31,25 \cdot 10^{-3}$	282,4
5	MeOH	$8,75 \cdot 10^{-3}$	280
6	MeOH	$6,25 \cdot 10^{-3}$	281
7	EtOAc	$16 \cdot 10^{-3}$	308
9	MeOH	$88,6 \cdot 10^{-3}$	222,6

6.3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ SPF

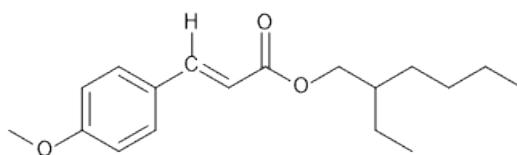
6.3.1 ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΛΑΔΙΩΝ

Για να πραγματοποιηθεί η μέτρηση SPF των εστέρων και να μελετηθεί κατά πόσο μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αντηλιακά φίλτρα σε αντηλιακά λάδια, επελέχθη ως κατάλληλος διαλύτης το DMI. Το μίγμα λαδιών στο οποίο έγινε το τεστ, είναι ισομοριακές ποσότητες των :

- 100mg Saboderm AB (C 12-15 Alkyl Benzoate)
- 100mg Saboderm DBA (Dibutyl Adipate)
- 100 mg Derm. TC-7 (Triheptanoin)
- 100 mg Derm. MCT (Tricaprylin)
- 100mg Derm.Sensolv (Isoamyl Laurate)

Το τελικό διάλυμα είναι συγκέντρωσης 5% ως προς τον εξεταζόμενο εστέρα.

6.3.2 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ SPF ΤΟΥ ΦΙΛΤΡΟΥ OMC



Για να μπορέσει να γίνει αποτελεσματική σύγκριση της φωτοπροστατευτικής δράσης των νέων εστέρων που συντέθηκαν , πραγματοποιήθηκε μέτρηση SPF σε ένα εμπορικά ευρέως χρησιμοποιούμενο φίλτρο, όπως το OMC.

Σε γυάλινο σκεύος τοποθετούνται 50 mg του αντηλιακού φίλτρου OMC και προστίθενται 0,45 gr διαλύτη DMI (Dimethyl Isosorbide). Έπειτα προστίθενται 500mg του μίγματος των λαδιών.

Ακολουθεί εφαρμογή του δείγματος στην πλάκα PMMA όπως περιγράφηκε παραπάνω και τοποθέτηση της πλάκας στο φασματοφωτόμετρο SPF 290S Optometrics LLC . Το εύρος του μήκους κύματος κυμαίνεται από 290 έως 400 nm.

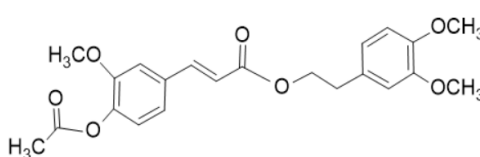
SPF: 12,64

UVA/UVB: 0,172

Κρίσιμο μήκος κύματος λ_c: 331,8 nm

UVAPF : 6,51

6.3.3 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ SPF ΤΟΥ (E)-3,4-DIMETHOXYPHENETHYL 3-(4-ACETOXY-3-METHOXYPHENYL)ACRYLATE (6)



Σε γυάλινο σκεύος τοποθετούνται 50 mg του εστέρα (6) και προστίθενται 0,45 gr διαλύτη DMI. Για να επέλθει διάλυση ακολουθεί ήπια θέρμανση και παραμονή του δείγματος σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα προστίθενται 500mg του μίγματος των λαδιών.

Ακολουθεί εφαρμογή του δείγματος στην πλάκα PMMA όπως περιγράφηκε παραπάνω και τοποθέτηση της πλάκας στο φασματοφωτόμετρο SPF 290S Optometrics LLC . Το εύρος του μήκους κύματος κυμαίνεται από 290 έως 400 nm.

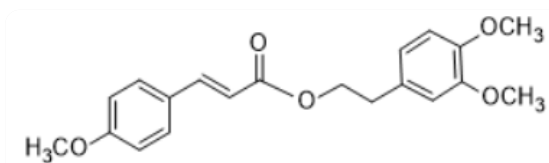
SPF: 10,13

UVA/UVB: 0,242

Κρίσιμο μήκος κύματος λ_c: 340,2 nm

UVAPF : 3,6

6.3.4 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ SPF ΤΟΥ (E)-3,4-DIMETHOXYRHENETHYL 3-(4-METHOXYRHENYL)ACRYLATE (7)



Σε γυάλινο σκεύος τοποθετούνται 50 mg του εστέρα (7) και προστίθενται 0,45 gr διαλύτη DMI. Για να επέλθει διάλυση ακολουθεί ήπια θέρμανση και παραμονή του δείγματος σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα προστίθενται 500mg του μίγματος των λαδιών.

Ακολουθεί εφαρμογή του δείγματος στην πλάκα PMMA όπως περιγράφηκε παραπάνω και τοποθέτηση της πλάκας στο φασματοφωτόμετρο SPF 290S Optometrics LLC . Το εύρος του μήκους κύματος κυμαίνεται από 290 έως 400 nm.

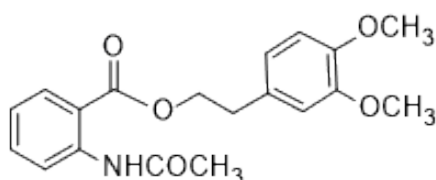
SPF: 2,71

UVA/UVB: 0,092

Κρίσιμο μήκος κύματος λ_c: 324,8 nm

UVAPF : 1,12

6.3.5 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ SPF ΤΟΥ 3,4-ΔΙΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΕΘΥΛ 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟΒΕΝΖΟΪΚΟΥ ΕΣΤΕΡΑ(9)



Σε γυάλινο σκεύος τοποθετούνται 50 mg του εστέρα 9 και προστίθενται 0,45 gr διαλύτη DMI. Για να επέλθει διάλυση ακολουθεί ήπια θέρμανση και παραμονή του

δείγματος σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα προστίθενται 500mg του μίγματος των λαδιών.

Ακολουθεί εφαρμογή του δείγματος στην πλάκα PMMA όπως περιγράφηκε παραπάνω και τοποθέτηση της πλάκας στο φασματοφωτόμετρο SPF 290S Ortometrics LLC . Το εύρος του μήκους κύματος κυμαίνεται από 290 έως 400 nm.

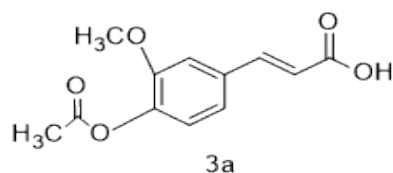
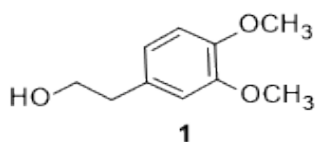
SPF: 4,22

UVA/UVB: 0,141

Κρίσιμο μήκος κύματος λ_c: 327,8 nm

UVAPF : 1,51

6.3.6 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ SPF ΤΟΥ ΙΣΟΜΟΡΙΑΚΟΥ ΜΙΓΜΑΤΟΣ (1) ΚΑΙ (3a)



Σε γυάλινο σκεύος τοποθετούνται 36,9 mg της αλκοόλης (1) και 47,8mg ακετυλιωμένου φερουλικού οξέος (3a) και προστίθενται 0,703 gr διαλύτη DMI. Για να επέλθει διάλυση ακολουθεί ήπια θέρμανση και παραμονή του δείγματος σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα προστίθενται 848mg του μίγματος των λαδιών.

Ακολουθεί εφαρμογή του δείγματος στην πλάκα PMMA όπως περιγράφηκε παραπάνω και τοποθέτηση της πλάκας στο φασματοφωτόμετρο SPF 290S Ortometrics LLC . Το εύρος του μήκους κύματος κυμαίνεται από 290 έως 400 nm.

SPF: 9,08

UVA/UVB: 0,277

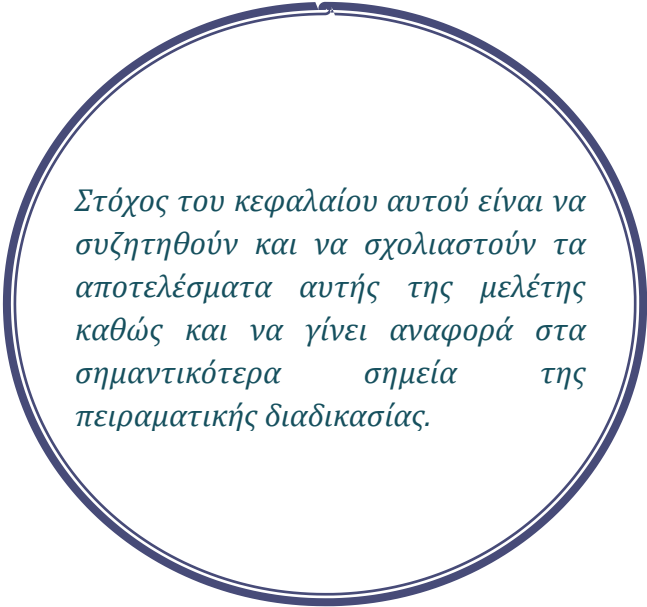
Κρίσιμο μήκος κύματος λ_c: 342,5 nm

UVAPF : 3,54

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Κεφάλαιο 7

Αποτελέσματα - Συζήτηση

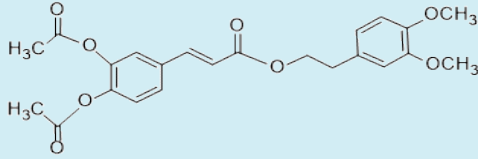
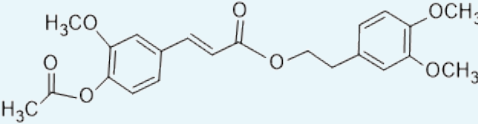
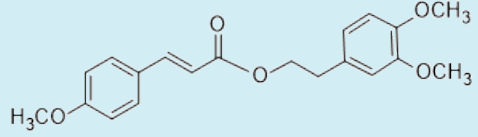
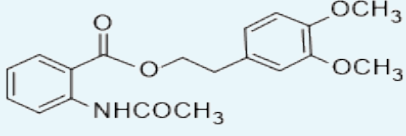


Στόχος του κεφαλαίου αυτού είναι να συζητηθούν και να σχολιαστούν τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης καθώς και να γίνει αναφορά στα σημαντικότερα σημεία της πειραματικής διαδικασίας.

7.ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Στο κεφάλαιο 5, αναπτύχθηκαν αναλυτικά οι αντιδράσεις που έλαβαν χώρα και παρουσιάστηκαν όλα τα δεδομένα που αφορούν την πειραματική διαδικασία για την σύνθεση των επιθυμητών εστέρων του ανθρανιλικού και των φαινολικών οξέων. Συνολικά, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση τεσσάρων νέων μορίων όπως παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (**Πίνακας 8**):

Πίνακας 8 :Συνοπτική παρουσίαση των νέων εστέρων και των αποδόσεων τους

Κωδικός	Προϊόν	Απόδοση
5		15%
6		67%
7		41%
9		65%

Επίσης, όπως παρουσιάστηκε στο κεφάλαιο 6, πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις του δείκτη ηλιακής προστασίας (SPF) των εστέρων **6**, **7** και **9** στο φασματοφωτόμετρο SPF 290S Optometrics LLC στην εταιρεία Cellco Χημικά ΑΕ. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων αυτών και η σύγκρισή τους με το ευρέως εμπορικά χρησιμοποιούμενο αντηλιακό φίλτρο OMC παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (**Πίνακας 9**)

Πίνακας 9 : Συνοπτική παρουσίαση αποτελεσμάτων της *in vitro* μεθόδου προσδιορισμού της προστασίας από τη UVB και UVA ακτινοβολία

Κωδικός	Προϊόν	SPF	UVAPF	λ_c (nm)	UVA/UVB
OMC		12,64	6,51	331,8	0,172
6		10,13	3,6	340,2	0,242
7		2,71	1,12	324,8	0,092
9		4,22	1,51	327,8	0,141
1& 3a	 1 3a	9,08	3,54	342,5	0,277

7.1 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΕΣΤΕΡΩΝ

7.1.2 ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ (NMR)

Η φασματομετρία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (Nuclear Magnetic Resonance Spectrometry - NMR) είναι μια μορφή φασματομετρίας απορρόφησης, όπου το δείγμα που βρίσκεται σε ισχυρό μαγνητικό πεδίο απορροφά ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία στην περιοχή των ραδιοκυμάτων (4-900MHz) και οι προσανατολισμένοι πυρήνες των ατόμων από την κατάσταση χαμηλότερης ενέργειας μεταβαίνουν στην κατάσταση υψηλότερης ενέργειας με αναστροφή του spin. Ένας περιστρεφόμενος πυρήνας ^1H και ^{13}C (και κάθε πυρήνας με περιττό αριθμό πρωτονίων και περιττό αριθμό νετρονίων) όταν τοποθετηθεί ανάμεσα στους πόλους

ενός ισχυρού μαγνήτη , μπορεί να αποκτήσει τέτοιο προσανατολισμό ώστε το δικό του μαγνητικό πεδίο να διαταχθεί είτε παράλληλα προς το εξωτερικό πεδίο είτε αντιπαράλληλα. Ο παράλληλος προσανατολισμός είναι χαμηλότερης ενέργειας, ευνοώντας σχετικά αυτή την κατάσταση του spin έναντι του αντιπαράλληλου προσανατολισμού. Όταν πραγματοποιηθεί αυτή η αναστροφή οι πυρήνες έχουν συντονιστεί με την εφαρμοζόμενη ακτινοβολία και το φαινόμενο αυτό λέγεται συντονισμός.

Επίσης , οι πυρήνες περιβάλλονται από ηλεκτρόνια και όταν ασκηθεί ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο σε κάποιο μόριο, τα ηλεκτρόνια δημιουργούν τα δικά τους μικροσκοπικά μαγνητικά πεδία. Αυτά δρουν αντίθετα προς το εφαρμοζόμενο πεδίο έτσι ώστε το πραγματικό πεδίο στον πυρήνα να είναι λίγο μικρότερο από το εξωτερικό. Επομένως, οι πυρήνες προστατεύονται από την πλήρη επίδραση του εφαρμοζόμενου πεδίου λόγω των ηλεκτρονίων που τους περιβάλλουν. Επειδή κάθε πυρήνας ενός μορίου, βρίσκεται σε διαφορετικό ηλεκτρονικό περιβάλλον, προστατεύεται και σε κάπως διαφορετική έκταση , με αποτέλεσμα το πραγματικό εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο να μην είναι ίδιο για κάθε πυρήνα . Έτσι λαμβάνουμε διαφορετικό σήμα NMR για κάθε διακριτό πυρήνα άνθρακα ή υδρογόνου κάποιου μορίου.

Η συχνότητα απορρόφησης της προσπίπτουσας ακτινοβολίας είναι χαρακτηριστική για κάθε πυρήνα με αποτέλεσμα η μέθοδος NMR να αποτελεί μια αποτελεσματική μέθοδο στερεοχημικής ταυτοποίησης των οργανικών ενώσεων παρέχοντας τη συγκεκριμένη στερεοχημική διάταξη του ανθρακικού σκελετού με τα υδρογόνα σε ένα οργανικό μόριο, δεδομένου ότι οι πυρήνες που εξετάζονται ως επί το πλείστον στο NMR για την οργανική ανάλυση είναι το υδρογόνο (^1H) και ο άνθρακας (^{13}C). (125)

• ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ ΦΑΣΜΑΤΩΝ NMR

Σε ένα φάσμα ^1H -NMR, ο οριζόντιος άξονας καταγράφει το πραγματικά εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο που υφίστανται οι πυρήνες, ενώ ο κατακόρυφος άξονας δείχνει την ένταση απορρόφησης της ενέργειας. Κάθε κορυφή στο φάσμα αντιστοιχεί σε έναν χημικά διακριτό πυρήνα του μορίου.

Η ισχύς του εφαρμοζόμενου πεδίου σε ένα φάσμα ^1H -NMR αυξάνεται από αριστερά προς τα δεξιά. Συνεπώς, το αριστερό τμήμα του γραφήματος είναι η πλευρά χαμηλού πεδίου και το δεξιό η πλευρά υψηλού πεδίου. Γενικά τα υδρογόνα δίπλα σε κορεσμένα κέντρα εμφανίζονται σε μικρές τιμές (δεξιά πλευρά φάσματος), λόγω της μεγαλύτερης προστασίας τους από τα περιβάλλοντα ηλεκτρόνια. Για τον συντονισμό αυτών των υδρογόνων απαιτείται ισχυρότερο μαγνητικό πεδίο. Αντίθετα, τα

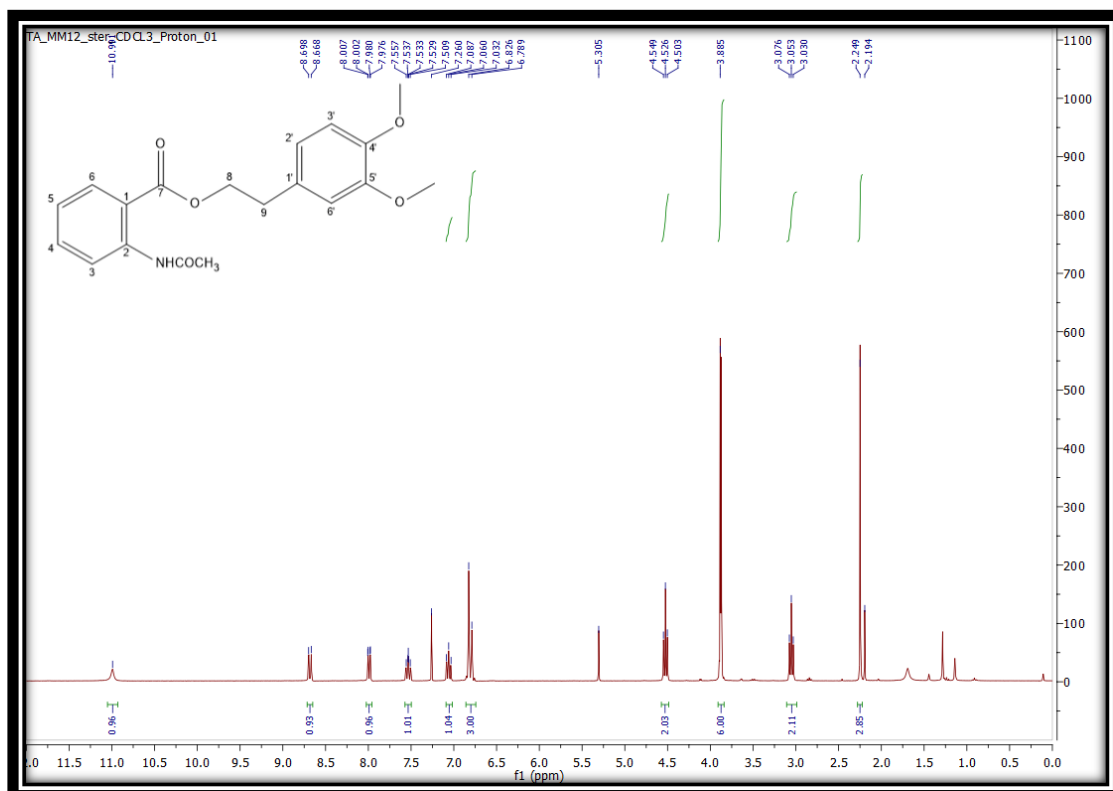
πρωτόνια που είναι συνδεδεμένα με άνθρακες που έχουν δίπλα τους ηλεκτραρνητικά άτομα (πχ. N, O) προστατεύονται λιγότερο αποτελεσματικά και χρειάζονται ασθενέστερο εφαρμοζόμενο πεδίο για να συντονιστούν και απορροφούν στην αριστερή πλευρά του φάσματος.

Το εμβαδόν που περικλείει κάθε κορυφή είναι ανάλογο προς τον αριθμό των πρωτονίων στα οποία οφείλεται κορυφή. Ολοκληρώνοντας το εμβαδόν κάθε κορυφής, είναι δυνατό να μετρήσουμε το σχετικό αριθμό των ισοδύναμων πρωτονίων της ένωσης.

Συχνό φαινόμενο αποτελεί η απορρόφηση ενός πρωτονίου (μια κορυφή ενός πυρήνα) να διασπάται σε πολλές στενές κορυφές. Το φαινόμενο αυτό αποκαλείται σχάση spin-spin και προκαλείται από την αλληλεπίδραση ή σύζευξη των πυρηνικών spin γειτονικών χημικά ισοδύναμων ατόμων. (125)

✓ ΦΑΣΜΑ ^1H NMR ΤΟΥ 3,4-ΔΙΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΕΘΥΛ 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟΒΕΝΖΟΪΚΟΥ ΕΣΤΕΡΑ (9)

Στην **Εικόνα 48** παρουσιάζεται το φάσμα ^1H NMR του 3,4-διμεθοξυφαινυλεθυλ 2-ακεταμιδοβενζοϊκού εστέρα (9) σε διαλύτη δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (CDCl_3) και παρατηρούνται τα εξής:

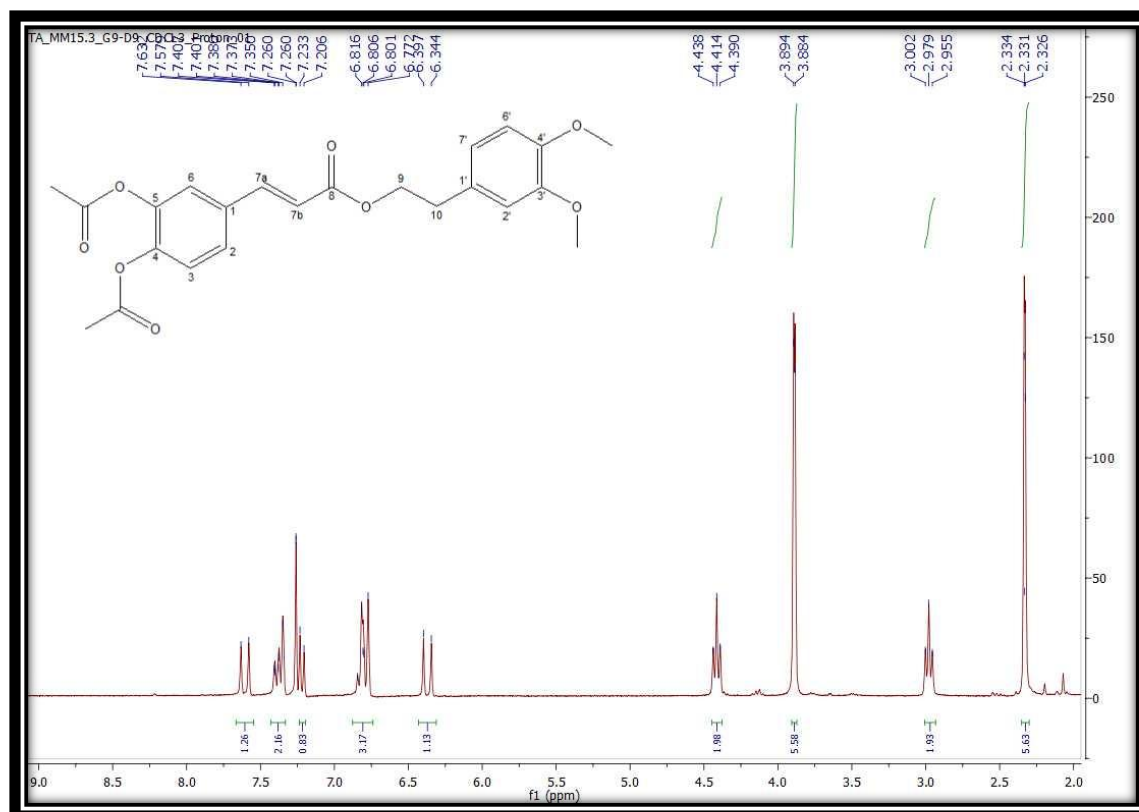


Εικόνα 48 : Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 9 (CDCl_3 , 300 MHz)

Στα χαμηλά πεδία του φάσματος, τα εμφανίζονται τα πιο αποπροστατευμένα πρωτόνια. Πιο συγκεκριμένα, στα 10.99 ppm εμφανίζεται μια κορυφή που αποδίδεται στα αποπροστατευμένα πρωτόνια που είναι συνδεδεμένα με τα ηλεκτραρνητικό άτομο του αζώτου. Στα 8.68 ppm απορροφά το πρωτόνιο της θέσης 6 δίνοντας μια κορυφή διπλή διπλών (dd). Το πρωτόνιο της 3 θέσης απορροφά στα 7.99 ppm και εμφανίζεται κορυφή διπλή διπλών (dd). Στη συνέχεια, στα υψηλότερα πεδία μεταξύ 7.56 ppm και 7.50 ppm εμφανίζονται μια πολλαπλή κορυφή που ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο της θέσης 4 και στα 7.09 ppm έως 7.03 ppm μια πολλαπλή κορυφή που ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο της θέσης 5. Στο εύρος χημικών μετατοπίσεων από 6.85 ppm έως 6.76 ppm εμφανίζονται τα αρωματικά πρωτόνια των θέσεων 2', 5' και 6'. Στα 4.53 εμφανίζεται μια τριπλή κορυφή που ολοκληρώνεται για δυο πρωτόνια αυτά της θέσης 8 ενώ στα 3.88 ppm εμφανίζεται μία διπλή κορυφή η οποία ολοκληρώνεται για έξι πρωτόνια που αντιστοιχούν στις μεθοξυ-ομάδες των θέσεων 3' και 4'. Τα προστατευμένα πρωτόνια της θέσης 9 απορροφούν στα 3.06 ppm δίνοντας μια τριπλή κορυφή που ολοκληρώνεται για δύο πρωτόνια. Τέλος τα πιο προστατευμένα πρωτόνια του μεθυλίου της ομάδας -NHCOCH₃ δίνουν μια απλή κορυφή που ολοκληρώνεται για 3 πρωτόνια στα 2.25 ppm.

✓ **ΦΑΣΜΑ ¹H NMR ΤΟΥ (E)-4-(3,4-DIMETHOXYPHENETHOXY)-3-OXOPROP-1-ENYL)-1,2-PHENYLENE DIACETATE (5)**

Στην **Εικόνα 49** παρουσιάζεται το φάσμα ¹H NMR του (E)-4-(3,4-dimethoxyphenethoxy)-3-oxoprop-1-enyl)-1,2-phenylene diacetate (**5**) σε διαλύτη δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (CDCl₃) και παρατηρούνται τα εξής:

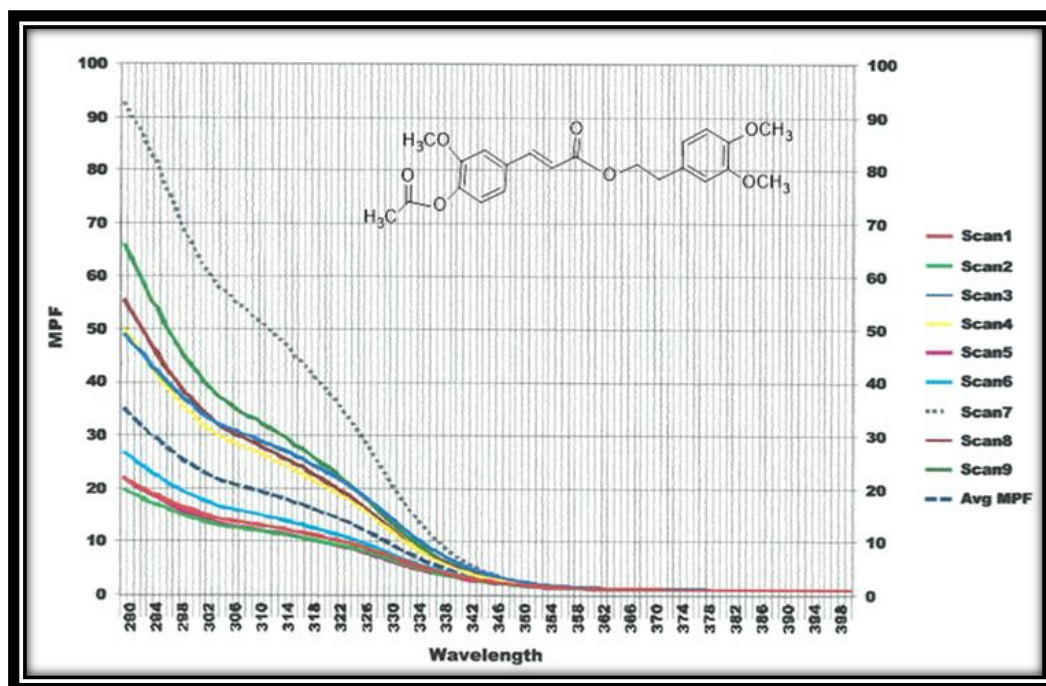


Εικόνα 49 : Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 5 (CDCl_3 , 300 MHz)

Στα χαμηλότερα πεδία του φάσματος, 7.61 ppm, εμφανίζεται μια διπλή κορυφή που ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο που αντιστοιχούν στα βινυλικά πρωτόνια της θέσης 7α με χαρακτηριστικό εύρος $J=15.9\text{Hz}$. Στα 7.43 ppm απορροφούν τα δυο πρωτόνια της θέσης 2 ενώ στα 7.22 ppm απορροφά το πρωτόνιο της θέσης 3 του αρωματικού δακτυλίου και εμφανίζεται διπλή κορυφή (d). Στη συνέχεια, στο εύρος χημικών μετατοπίσεων από 6.84 ppm έως 6.77 ppm εμφανίζεται μια πολλαπλή κορυφή για τρία πρωτόνια των θέσεων 2',6',7'. Το πρωτόνιο της 7β θέσης της βινυλικής ομάδας απορροφά στα 6.37 ppm δίνοντας μια διπλή κορυφή (d) με εύρος $J=15.9\text{Hz}$. Στα 4.41 ppm εμφανίζεται μια τριπλή κορυφή για τα δυο πρωτόνια της θέσης 9. Στα 3.89 ppm εμφανίζεται μια διπλή κορυφή που ολοκληρώνεται για έξι υδρογόνα των δυο ακετυλομάδων του φαινολικού δακτυλίου των θέσεων 4 και 5 αντίστοιχα. Στα 2.98 ppm απορροφούν τα δυο υδρογόνα της θέσης 10 και εμφανίζουν μια τριπλή κορυφή. Τέλος τα πιο προστατευμένα 6 πρωτόνια των δυο μεθόξυ ομάδων των θέσεων 3' και 4' αντιστοίχως εμφανίζουν μια απλή κορυφή στα 2.34 ppm.

7.2 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ SPF

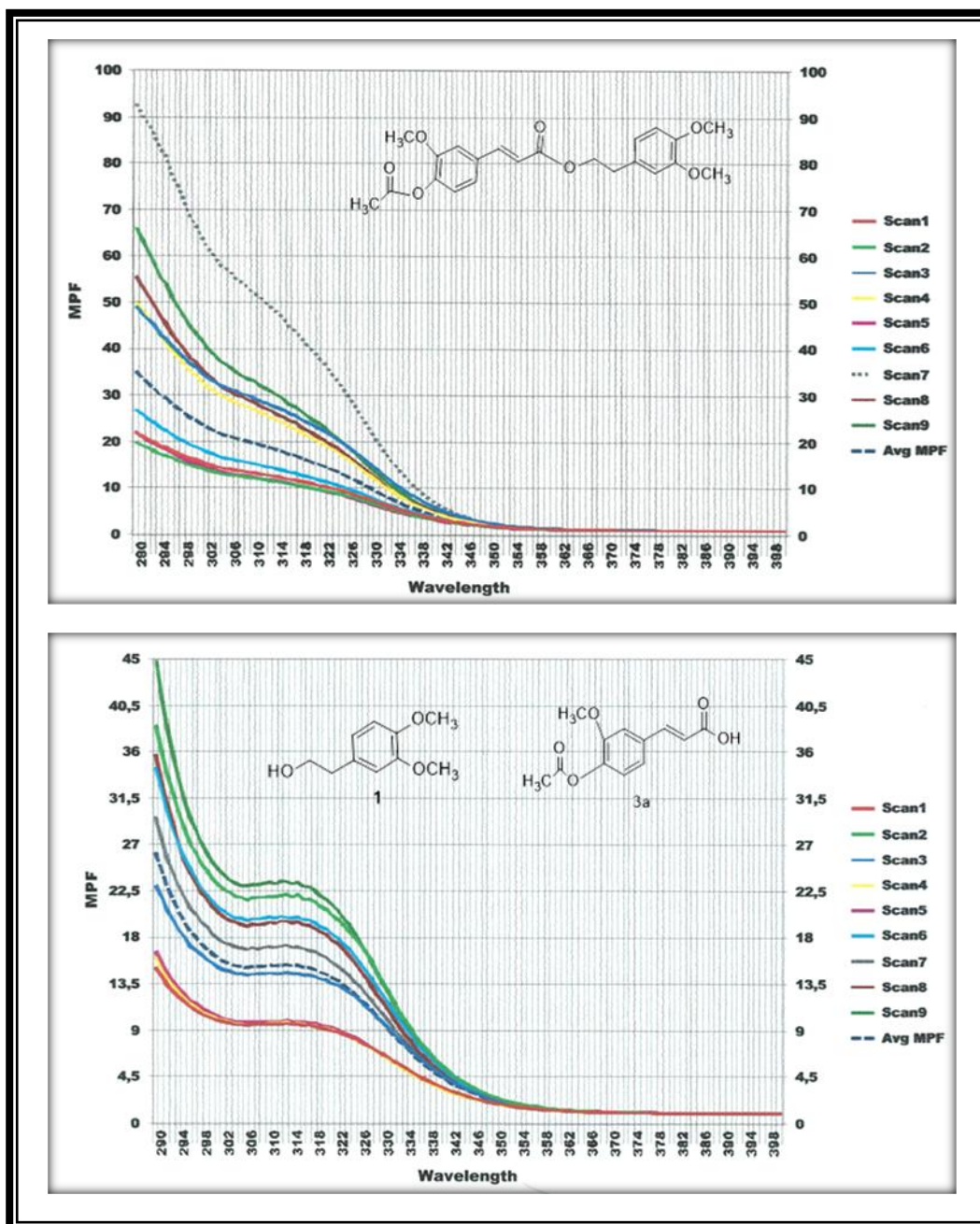
- Τον καλύτερο δείκτη SPF , από τους εστέρες που συντέθηκαν στο εργαστήριο οργανικής χημείας παρουσίασε ο εστέρας **6** με SPF 10,13. Το αντηλιακό φίλτρο το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως φίλτρο αναφοράς παρουσιάζει SPF 12,64.



Εικόνα 50 : Φάσμα απορρόφησης SPF του εστέρα 6

- Κρίθηκε σκόπιμο να πραγματοποιηθεί έλεγχος του δείκτη SPF και σε ένα ισομοριακό μίγμα της 3,4-διμεθοξυ-φαινυλαιθανόλης και του ακετυλοφερουλικού οξέος, δηλαδή των δυο αρχικών ενώσεων του εστέρα (**6**) ώστε να συγκριθούν οι τιμές SPF και να ελεγχθεί η σκοπιμότητα σύνθεσης του εστέρα.

Παρακάτω παρατίθενται τα φάσματα του εστέρα (**6**) και του ισομοριακού μίγματος των αρχικών ενώσεων (**1**) και (**3a**). Παρατηρείται ότι ο εστέρας 6 δίνει υψηλότερο SPF (10,13) συγκριτικά με το SPF του ισομοριακού μίγματος (9,08), το οποίο αποτελεί σημαντική παρατήρηση και απόδειξη ότι ο εστέρας έχει καλύτερη φωτοπροστατευτική δράση.



Εικόνα 51: Φάσματα απορρόφησης SPF του εστέρα (6) και του ισομοριακού μίγματος των αρχικών ενώσεων (1) και (3a)

- Σημαντική παρατήρηση αποτελεί το γεγονός ότι οι νέοι εστέρες που συντέθηκαν παρουσίαζαν δυσκολία στην διαλυτότητα σε κοινώς χρησιμοποιούμενους διαλύτες στη βιομηχανία καλλυντικών. Ο καταλληλότερος διαλύτης για τους εστέρες αυτούς κρίθηκε το DMI, το οποίο είναι αποδεκτό ως διαλύτης στη βιομηχανία καλλυντικών όμως έχει υψηλό κόστος.
- Ο εστέρας 5 είχε μικρή απόδοση λόγω του ότι χρειάστηκε καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης, οπότε δεν πραγματοποιήθηκε μέτρηση SPF.

- Οι μικρές αποδόσεις κάποιων εστέρων αλλά και η δυσκολία στη διαλυτότητα τους σε κοινούς διαλύτες, δεν έκανε εφικτή την μελέτη των εστέρων αυτών σε γαλακτωματοποιημένα καλλυντικά προϊόντα, όπως οι κρέμες .

7.3 ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

- Απομάκρυνση της ακετυλο-προστατευτικής ομάδας από τα φαινολικά οξέα και αξιολόγηση της φωτοπροστατευτικής ικανότητας των νέων παραγώγων.
- Απομάκρυνση της προστατευτικής μεθυλο-ομάδας από την 3,4-διμεθοξυ-φαινυλαιθανόλη. Η αποπροστασία αυτή οδηγεί στο σχηματισμό του κατεχολικού συστήματος και μετατρέπει τους εστέρες σε εστέρες της υδροξυ-τυροσόλης (HT). Η HT είναι φυσικό προϊόν, κύριο συστατικό του ελαιόλαδου και εμφανίζει αξιοσημείωτη αντιοξειδωτική δράση. Οι νέοι εστέρες θα πρέπει να ελεγχθούν ξανά για τη φωτοπροστατευτική τους δράση και να εκτιμηθεί κατά πόσον η παρουσία του συγκεκριμένου ισχυρού αντιοξειδωτικού μπορεί να επιδράσει στο δείκτη SPF της ένωσης.
- Αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής δράσης των νέων ενώσεων.
- Αξιολόγηση της φωτοπροστατευτικής δράσης των νέων ενώσεων *in vivo*.

Βιβλιογραφία

1. L. Manniche " *Egyptian Luxuries: Fragrance, Aromatherapy, and Cosmetics in Pharaonic Times.* " The American University in Cairo Press, **1999**.
2. L. Boulos " Flora of Egypt", Vol. 1 & 2 , **2000**
3. G. Patini " *Perfluoropolyethers in sunscreens.*" , Drug Cosmet Ind, **1988**, 143:42.
4. C, Cartwright-Jones, "Kohl as traditional women's adornment in North Africa and the Middle East. Introduction to Harqus: Part 2:" Ohio, **2005**.
5. ZA, Mahmood " Kohl (Surma): Retrospect and Prospect.", Pak. J. Pharm. Sci. Vol :22, **2009**, 107-122
6. G.Patini, " Perfluoropolyethers in sunscreens." *Drug Cosmet Ind.* **1988**, 143:42.
7. G. Groves , "*The sunscreen industry in Australia: past, present, and future.*" In: Lowe NJ, Shaath NA, Pathak MA, eds. *Sunscreens: Development, Evaluation, and Regulatory*, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, **1997**, Chap 12.
8. "*Safer and More Successful Suntanning.*" New York : Consumer Guide. New York: Wallaby Pocketbooks, **1979**, 31-33.
9. Nelson C.G, Jr. Photoprotection. In: *Shaath NA, ed. Sunscreens: Regulations and Commercial Development* , 3rd ed. New York: Marcel Dekker, **2005**, pp. 19-43
10. Parish J, Anderson R, Urbach F, Pitts D." The Spectrum of Electromagnetic Radiation:UV-A." New York: Plenum Press, **1978**, 5–6.
11. Marzulli F, Maibach H." *Dermatoxity*" 2nd ed. New York: McGraw-Hill, **1983**, 32
12. KL, Hatch." Fabrics as UV radiation filters." *Shaath NA, ed. Sunscreens: Regulations and Commercial Development* , 3rd ed. New York:Marcel Dekker, **2005**, pp. 557-572.
13. Koh HK, Bak SM, Geller AC, et al. "Sunbathing habits and sunscreen use among white adults: Results of a national survey." *Am J Public Health* , **1997**, 87:1214–1217.
14. Robinson JK, Rademaker AW, " Sun protection by families at the beach." *Arch Pediatr Adolesc Med* . **1998**, 152:466–470.
15. Τσιρίβας Ε., Βαρβαρέσου Α. , Παπαγεωργίου Σ. "Βασικές Αρχές Κοσμητολογίας." **2013**, pp. 37-38,43.
16. NA., Shaath. "The chemistry of ultraviolet filters." *Sunscreens:Regulations and Commercial Development* , 3rd ed. New York: Marcel Dekker, **2005**, pp. 217–238.
17. World Health Organization , International Agency for Research on cancer. Sunscreens . IARC Handbooks of Prevention. Vol. 5 . Lyon, France: IARC, **2001**.

18. Cole, C. "Sunscreen Protection in the ultraviolet A region :how to measure the effectiveness Photodermatol Photoimmunol Photomed.", **2001**, 17:2-10.
19. Τσιρίβας Ε., Βαρβαρέσου Α. "Εργαστηριακές Ασκήσεις Κοσμητολογίας ΙΙΙ", Αθήνα **2004**,ΤΕΙ Αθήνας
20. TB., Fitzpatrick. "Soleil et peau." J Med Esthet. **1975**, 2:33–34.
21. *International Sun Protection Factor (SPF) Test Method*. COLIPA. Brussels, Belgium: European Cosmetic Toiletry, and Perfumery Association (COLIPA) , **2006**.
22. Βαρβαρέσου, Α." *Σημειώσεις Ειδικής Κοσμητολογίας*. "Αθήνα , **2009**.
23. Moyal D, Chardon A, Kollias N. "UVA protection efficacy of sunscreens can be determined by the persistent pigment darkening (PPD) method." Photodermatol Photoimmunol Photomed , **2000**, 16:250–255.
24. Gange R, Soparkar A, Matzinger B, et al. "Efficacy of a sunscreen containing butyl methoxydibenzoylmethane against ultraviolet A radiation in photosensitised subjects." J Am Acad Dermatol ,**1986**, 15:494–499.
25. Standard, Australian/New Zealand." Sunscreen products—evaluation and classification." AS/NZS 2604:**1998**.
26. BL, Diffey." Indices of protection from in vitro assay of sunscreens." In: Lowe NJ, Shaath NA, Pathak MA, eds. Sunscreens: Development, Evaluation and Regulatory Aspects. New York: Marcel Dekker. **1996**, pp. 589–600.
27. BL., Diffey. "A method for broad spectrum classification of sunscreens." Int J Cosmet Sci, **1994** , 16:47–52.
28. Mongiat S, Herzog B, Deshayes C, Konig P, Osterwalder U. Cosmet Toilet **2003**, pp. 118(2):47–54.
29. NA, Shaath." On the theory of ultraviolet absorption by sunscreen chemicals. "J Soc Cosmet Chem, **1987**, 38:193.
30. AM., Kligman." The identification of contact allergens by human assay: ΙΙΙ. The maximization test: a procedure for suncreening and rating contact sensitizers."J Invest Dermatol., **1966**, 47:393–409.
31. F., Gasparro. "UV-induced photoproducts of para-aminobenzoic acid." Photodermatology., **1985**, 2:151.
32. Jaffe HH, Orchin M. "Theory and Application of Ultraviolet Spectroscopy." New York:John Wiley & Sons. **1964**
33. D., Davis. Cosmet Insiders Rep. **1988**, 7:1–2.

34. Beck I, Deflander A, Lang G, Arnaud R, Lemaire J. "Study of the photochemical behavior of sunscreens benzylidene camphor and derivatives." *Int J Cosmet Sci.* **1981**, 3:139–152.
35. —. " *Study of the photochemical behavior of sunscreens benzylidene camphor and derivatives II. Photosensitized isomerization by aromatic ketones and deactivation of the 8-methoxy psoralin triplet state.* " *J Photochem.* **1985**, 30:215.
36. Liem DH, Hilderink LTH. "UV absorbers in sun cosmetics 1978." *Int J Cosmet Sc.* **1979**, 1:341–361.
37. Λιοδάκης, Σ. "Εφαρμοσμένη Ανόργανη Χημεία ." Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιανου Α.Ε.
38. Ιωάννου, Π.Χ. "Σημειώσεις μεταπτυχιακού μαθήματος :Προχωρημένη αναλυτική χημεία".
39. Saraiya M, Hall HI, Uhler RJ. "Sunburn prevalence among adults in the United States." *Am J Prev Med* 2002; 23(2):91–97. **1999**
40. Davis KJ, Cokkinides VE, Weinstock MA, O'Connell MC, Wingo PA. " Summer sunburn and sun exposure among US youths ages 11 to 18: national prevalence and associated factors." *Pediatrics*, **2002** ,27–35.
41. Housman TS, Feldman SR, Williford PM, Fleischer AB Jr, Goldman ND, Acostamadiedo JM, Chen GJ. " Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population." *J Am Acad Dermatol*, **2003** , 48(3):425–429.
42. Society, American Cancer. " Cancer Facts and Figures." , American Cancer, **2003**
43. C., Elmetts. "Sunscreens and photocarcinogenesis: an objective assessment. " *Photochem*, **1996**, pp. 63:435–440.
44. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, Marks GC, Gaffney P, Battistutta D, Frost C, Lang C, Russell A. " Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomized controlled trial." *Lancet*, **1999**, 354:723–729.
45. Katiyar SK, Mukhtar H. "Tea in chemoprevention of cancer: epidemiologic and experimental studies". *Int J Oncol*, **1996**, 8:221–238.
46. ER, Stadtman. "Protein oxidation and aging." *Science* **1990**. pp. 1220-4.
47. Adelman R, Saul RL, Ames BN. " Oxidative damage to DNA: relation to species metabolic rate and life span. " **1988**, pp. 85:2706-6.
48. Halliwell B, Gutteridge JMC, " Free radicals in Biology and Medicine. " New York : second edition Oxford University Press, **1989**
49. ER, Stadtman. "Protein oxidation and aging." **1990**, 257:1220-4

50. Karten B, Beisiegel U, Gercken G, Konstusk A. "Mechanism of lipid peroxidation in human blood plasma." **1988**, 88:83-96
51. Beckman KB, Ames BN. "Oxidative decay of DNA." **1997**, 272:19633-19636
52. Ames BN, Shigenagu Mk, Gold LS. "DNA lesions, inducible DNA repair nade cell division: three key factors in mutagenesis and carcinogenesis." *Envirom Health Perspect*, **1993**, pp. 35-44
53. Ames BN, Gold LS. "Endogenous mutagens and the cause of aging and cancer." *Mutat Res*, **1991**, 250:3-16
54. L.M., Matrisan. "The matrix-degrading metalloproteinases." *Bioessays* 14, **1992**, pp. 455-463
55. West MD, Pereira-Smith OM, Smith JR. "Replicative senescence of human skin fibroblasts correlates with a loss of regulation and overexpression of collagenase activity." *Exp Cell Res*, **1989**, pp. 184,138-147
56. Millis AJ, Hoyle M, McCue HM, Martini H. "Differential expression of metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase genes in aged human fibroblasts." *Exp Cell Res.*, **1992**
57. Wick M, Bürger C, Brüsselbach S, Lucibello FC, Müller R. "A novel member of human tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) gene family is regulated during G1 progression, mitogenic stimulation, differentiation, and senescence." *J Biol Chem*, **1994**, pp. 18953-60
58. Uitto J, Fazio MJ, Olsen DR. "Molecular mechanisms of cutaneous aging. Age-associated connective tissue alterations in the dermis." *J Am Acad Dermatol*, **1989**
59. Brenneisen P, Wenk J, Klotz LO, Wlaschek M, Brivia K, Krieg T, Sies H, Scharffetter-Kochanek K. "Central role of ferrous-ferric iron in the ultraviolet B irradiation-mediated signaling pathway leading to increased interstitial collagenase(matrix-degrading metalloprotease (MMP)-1) and stromelysin-1 (MMP-3) mRNA levels in cultured human dermal fibrobla." *J Biol Chem*, **1998**, 273:5279–5287
60. Pourzand C, Watkin RD, Brown JE, Tyrell RM. "Ultraviolet A radiation induces immediate release of iron in human primary skin fibroblasts: the role of ferritin." *Proc Natl Acad Sci USA*, **1999**, 96:6751–6756
61. Bissett DL, McBride JF. "Iron content of human epidermis from sun-exposed and non-exposed body sites." *J Soc Cosmet Chem*, **1992**, 43:215–217
62. Biemond P, Swaak AJ, van Eijk HG, Koster JF. "Superoxide dependent iron release from ferritin in inflammatory diseases." *Free Radic Biol Med*, **1988**, 4:185–198
63. McMullen, Roger L. "Antioxidants and the skin." *Alluredbooks*, **2013**

64. Koppenol, W. "The Haber-Weiss cycle: 70 years later . " *Redox Rep* 6, **2001**, pp. 229-234
65. SR, Pinnell." *Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection.*" *J Am Acad Dermatol*, **2003**, 48:1–19
66. J, Fuchs. "*Potentials and limitations of the natural antioxidants RRR-alpha-tocopherol L-ascorbic acid, and b-carotene in cutaneous photoprotection.* ", *Free Radic Biol Med*, **1998**, 25:848–873
67. Chaudhuri RK, Puccetti G. "*Transition metal-induced oxidation: implications for skin care products.*" *Cosmet Toilet*, **2002**, 117:43–56
68. Jan Pokorny, Nelly Yanishlieva, Michael H. Gordon. "*Antioxidants in Food: Practical Applications.*" CRC Press, **2001**
69. Shahidi F., Janitha P.K., Wanasundara P.D , "*Critical Reviews in Food science and Nutrition.*" **1992**
70. Sies, W Stahl and H. "*Protection against sola radiation-Protective properties of antioxidants.*" in *Sun Protection in Man*, P Giacomoni, ed, Amsterdam : Elsevier. **2001**
71. Matsuzawa, M Kamimura and T. "*Percutaneous absorption of alpha-tocopheryl acetate.*" Kyoto : J Vitaminol, **1968**
72. Mitton, J Trevithick and K. "*Topical application and uptake of vitamin E acetate by the skin and conversion to free vitamin E.*" *Biochem Mol Biol Int*, **1993**, pp. 869-878
73. W Baschong et. al, "*Direct evidence of bioconversion of vitamin E acetate into vitamin E : An ex vivo study in viable human skin.*" *J Cosmet Sci*, **2001**, pp. 155-161
74. Beijersbergen van Henegouwen GM1, Junginger HE, de Vries H. "*Hydrolysis of RRR-alpha-tocopheryl acetate (vitamin E acetate) in the skin and its UV protecting activity (an in vivo study with the rat).*" *J Photochem Photobiol B*, **1995**, pp. 45-51
75. Lopez-Torres M, Thiele JJ, Shindo Y, Han D, Packer L. "*Topical application of alpha-tocopherol modulates the antioxidant network and diminishes ultraviolet-induced oxidative damage in murine skin.*" *Br J Dermatol*, **1998**, pp. 207-215
76. Steenvoorden DP, Beijersbergen van Henegouwen G." *Protection against UV-induced systemic immunosuppression in mice by a single topical application of the antioxidant vitamins C and E.*" , *Int J Radiat Biol.*, **1999**, pp. 747-55
77. Gensler HL, Magdaleno M. "*Topical vitamin E inhibition of immunosuppression and tumorigenesis induced by ultraviolet irradiation.*" *Nutr Cancer*, **1991**, pp. 97-106
78. Ricciarelli R, Maroni P, Ozer N, Zingg JM, Azzi A. "*Age-dependent increase of collagenase expression can be reduced by alpha-tocopherol via protein kinase C inhibition*". *Free Radic Biol Med*, **1999**, pp. 729-37

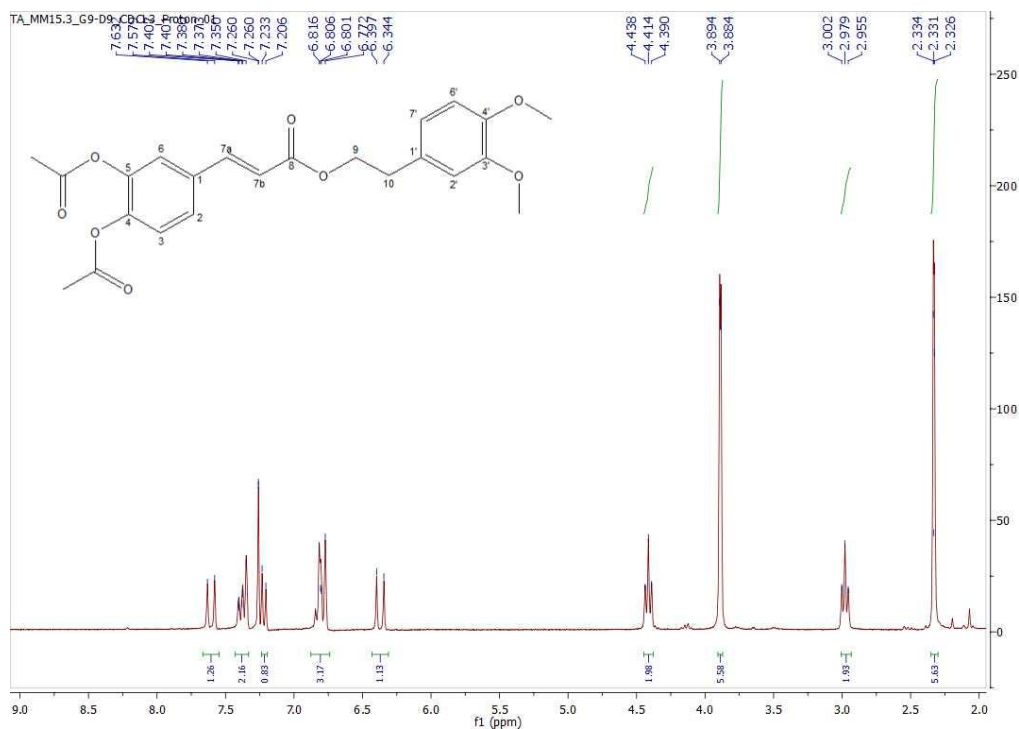
79. Chen W, Barthelman M, Martinez J, Alberts D, Gensler HL. "Inhibition of cyclobutane pyrimidine dimer formation in epidermal p53 gene of UV-irradiated mice by alpha-tocopherol." *Nutr Cancer*, **1997**, pp. 205-11
80. Maralee McVean, Daniel C. Liebler." *Prevention of DNA photodamage by vitamin E compounds and sunscreens: Roles of ultraviolet absorbance and cellular uptake.* " *Moi Carcinog*, **1999**, pp. 169-176
81. A. Ya. Potapenko, G. A. Abijev, M. Yu. Pistsov, D. I. Roshchupkin, Yu. A. Vladimirov, F. Pliquett, A. V. Ermolayev, I. K. Sarycheva, R. P. Evstigneeva." *PUVA-induced erythema and changes in mechano-electrical properties of skin: Inhibition by tocopherols.* " *Arch Dermatol Res*, **1984**, pp. 12-16
82. R Trevithick, H Xiong, S Lee et al. "Topical tocopherol acetate reduces post-UVB, sunburn-associated erythema, edema, and skin sensitivity in hairless mice." *Arch Biochem Biophys*, **1992**, pp. 575-582
83. A. Bendich, L.J. Machlin, O. Scandurra. "The antioxidant role of vitamin C." *Advances in Free Radical Biology & Medicine*, **1986**, pp. 419-444
84. L Chen et al. In. "The role of antioxidants in photoprotection: A critical review ", *J Am Acad Dermatol*, In press, **2012**
85. C Phillips et al, "Effects of ascorbic acid on proliferation and collagen synthesis in relation to the donor age of human dermal fibroblasts." *J Invest Dermatol*, **1994**, 103:282-232
86. S Pinnel et al, "Induction of collagen synthesis by ascorbic acid: A possible mechanism." *Arch Dermatol*, **1987**, 123:1684-1686
87. S, Kojo. "Vitamin C: basic metabolism and its function as an index of oxidative stress." *Curr Med Chem*, **2004**, pp. 1041-64
88. D Darr et al. "Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage." *Br J Dermatol*, **1992**, pp. 247-253
89. T Nakamura et al, "Vitamin C abrogates the deleterious effects of UVB radiation on cutaneous immunity by a mechanism that does not depend on TNF-alpha." *J Invest Dermatol*, **1997**, pp. 20-24
90. S Nayama et al, "Protective effects of sodium-L-ascorbyl-2-phosphate on the development of UVB-induced damage in cultured mouse skin." *Biol Pharm Bull*, **1999**, pp. 1301-1305
91. S Pinnel et al, "Topical L-ascorbic acid: percutaneous absorption studies." *Dermatol Surg*, **2001**, pp. 137-142
92. Burke, K. "Topical nutritional antioxidants, In *Cosmetic Formulation of skin Care Products*, Z Draeos and L Thaman." New York : Taylor and Francis, **2006**, pp. 337-402

93. G Golubitskii et al, "Stability of ascorbic acid in aqueous-organic solutions for quantitative determination." J Anal Chem, **2007**, pp. 742-747
94. T.G, Truscott. "The photophysics and photochemistry of the carotenoids." J. Photochem, PhotoBiol B: Biol, **1990**, pp. 359-371
95. Andrew J. Younga, Gordon M. Lowe. "Antioxidant and Prooxidant Properties of Carotenoids. " Archives of Biochemistry and Biophysics, **2001**, pp. 20-27
96. Darvin ME, Fluhr JW, Schanzer S, Richter H, Patzelt A, Meinke MC, Zastrow L, Golz K, Doucet O, Sterry W, Lademann J. "Dermal carotenoid level and kinetics after topical and systemic administration of antioxidants: enrichment strategies in a controlled in vivo study." J Dermatol Sci., **2001**, pp. 53-58
97. MM Mathews-Roth, MA Pathak, J Parrish et al. "A clinical trial of the effects of oral beta-carotene on the responses of human skin to solar radiation." J Invest Dermatol, **1972**, pp. 349-383
98. Chris Wolf, Andreas Steiner and Herbert Hönigsmann. "Do Oral Carotenoids Protect Human Skin Against Ultraviolet Erythema, Psoralen Phototoxicity, and Ultraviolet-Induced DNA Damage?" J Invest Dermatol, **1988**, pp. 55-57
99. F.P. NOONAN, L. J. WEBBER, E. C. DE FABO¹, H. A. HOFFMAN, A. BENDICH, M. MATHEWS-ROTH. "Dietary β -carotene and ultraviolet-induced immunosuppression. " Clin Exp Immunol, **1996**, pp. 54-60
100. C J Fuller, H Faulkner, A Bendich, R S Parker, D A Roe. "Effect of beta-carotene supplementation on photosuppression of delayed-type hypersensitivity in normal young men." Am J Clin Nutr, **1992**, pp. 684-690
101. Alena Svobodová, Jitka Psotová, Daniela Walterová. " *Natural phenolics in the prevention of uv-induced skin damage. A review.*" Biomed Papers 147, **2003**, pp. 137-145
102. Louise C. Bourne, Catherine Rice-Evans. " *Bioavailability of Ferulic Acid.*" Biochemical and Biophysical Research Communications, **1998**, pp. 222-227
103. Li-Wen Zhanga, Saleh A. Al-Suwayehb, Pei-Wen Hsiehc, Jia-You Fanga. " *A comparison of skin delivery of ferulic acid and its derivatives: Evaluation of their efficacy and safety.*" International Journal of Pharmaceutics, **2010**, pp. 44-51
104. Antonella Saija, Antonio Tomaino, Rossella Lo Cascio, Domenico Trombetta, Anna Proteggente¹, Anna De Pasquale, Nicola Uccella and Francesco Bonina. " *Ferulic and caffeic acids as potential protective agents against photooxidative skin damage.* " Journal of the Science of Food and Agriculture, **1999**, pp. 476-480
105. Antonella Saija, Antonio Tomaino et al. " *In vitro and in vivo evaluation of caffeic and ferulic acids as topical photoprotective agents.*" Int J Pharm, **2000**, pp. 39-47

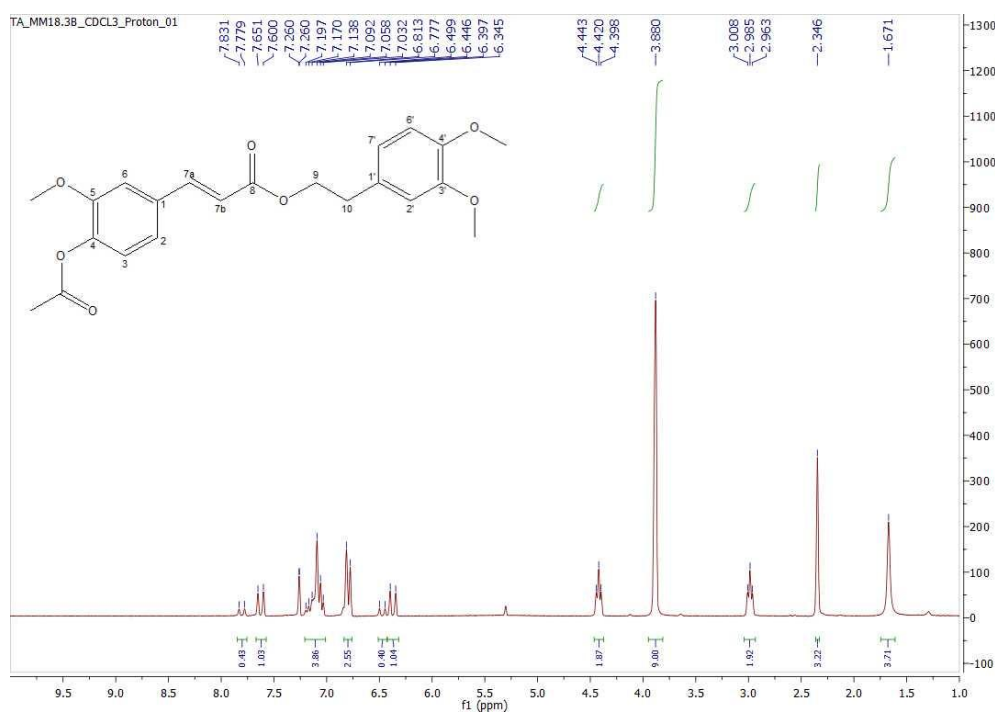
106. Ho Sun Song, Tae Wook Park, Uy Dong Sohn et al. "*The Effect of Caffeic Acid on Wound Healing in Skin-incised Mice.*" Korean J Physiol Pharmacol, **2008**, 12: 343-347
107. Qiu-Jing Wang et al, "*Chemical stability and degradation mechanisms of ferulic acid (F.A) within various cosmetic formulations.*" J. Cosmet. Sci., **2011**, pp. 483–503
108. Jean-Pierre Perchellet, Hala U. Gali, Elisabeth M. Perchellet, Darren S. Klish, Andrew D. Armbrust. "*Antitumor-Promoting Activities of Tannic Acid, Ellagic Acid, and Several Gallic Acid Derivatives in Mouse Skin.*", Basic Life Sciences. pp. 783-801
109. YJ., Kim. "*Antimelanogenic and antioxidant properties of gallic acid.*" Biol Pharm Bull, **2007** , pp. 1052-1055
110. Oyetakin White P, Tribout H, Baron E. "*Protective mechanisms of green tea polyphenols in skin.*" Oxid Med Cell Longev. , **2012**
111. Hsu, Stephen. "*Green tea and the skin.* ", Journal of the American Academy of Dermatology, **2005**, pp. 1049-59
112. Yusuf N, Irby C, Katiyar SK, Elmets CA. "*Photoprotective effects of green tea polyphenols.*" Photodermatol Photoimmunol Photomed, **2007**, pp. 48-56
113. Santosh K. Katiyar, Mudit Vaid, Harry van Steeg, and Syed M. Meeran. "*Green Tea Polyphenols Prevent UV-Induced Immunosuppression by Rapid Repair of DNA Damage and Enhancement of Nucleotide Excision Repair Genes.*" Cancer Prev Res(Phila), **2010**, pp. 179-189
114. P Vayalil et al., "*Treatment of green tea polyphenols in hydrophilic cream prevents UVB-induced oxidation of lipids and proteins, depletion of antioxidant enzymes and phosphorylation of MAPK proteins in SKH-1 hairless mouse skin.*" Carcinogenesis, **2003**, 24:927-936
115. E, Bourquelot, Vintilesco JCR. "*Sur l'oleuropein, nouveau principe de nature glucosidique retre de l'olivier (Olea europaea L.)*". Cmpt. Rend. Herbd. Acad. Sci, **1908**, pp. 147:533-535
116. Guiso M, Marra C. "*Highlights in oleuropein aglycone structure*". Natural Product Res., **2005**, pp. 19(2):105-109
117. Panizzi LM, Scarpati JM, Oriente EG. "*Constituzione della oleuropeina, glucoside, glocoside amaro e ad azione ipotensiva dell' olivo*". , Org. Prep. Proc. Int, 4:97-104
118. S Baghel et al, "*A review of quercetin : antioxidant and anticancer properties.*" World J Pharm Pharmaceut Sci, **2012**, pp. 146-160
119. Kilfoyle, Brian. "*The Use of Quercetin and Curcumin in Skin Care Consumer Products.*" Formulating, Packaging, and Marketing of Natural Cosmetic Products, **2011**, pp. 259-286

120. Afanas'ev, Igor B. "*Chelating and free radical scavenging mechanisms of inhibitory action of rutin and quercetin in lipid peroxidation.*" *Biochemical Pharmacology*, **1989**, Vol. 38, pp. 1763–1769
121. W bors et al, "*Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies.*" *Methods Enzymol*, **1990**, Vol. 186, pp. 343-355
122. Rúbia Casagrande, Sandra R. Georgetti, Waldiceu A. Verri Jr., Daniel J. Dorta, Antônio C. dos Santos, Maria J.V. Fonseca. "*Protective effect of topical formulations containing quercetin against UVB-induced oxidative stress in hairless mice.*" *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **2006**, pp. 21-27. Vol. 84
123. M. Erden Inal, A. Kahraman and T. Köken. "*Beneficial effects of quercetin on oxidative stress induced by ultraviolet A.*", **2001**, pp. 536–539. Vol. 26
124. Gwan-Sub Sim, Bum-Chun Lee, Ho Seung Cho et al. "*Structure Activity Relationship of Antioxidative Property of Flavonoids and Inhibitory Effect on Matrix Metalloproteinase Activity in UVA-Irradiated Human Dermal Fibroblast.*" *Arch Pharm Res*, **2007**, pp. 290-298. Vol. 30
125. Όξενκιουν-Πετροπούλου, Μαρία. "*Φασματμετρικές μέθοδοι.*" Αθήνα : Εκδόσεις Συμμετρία, **2008**

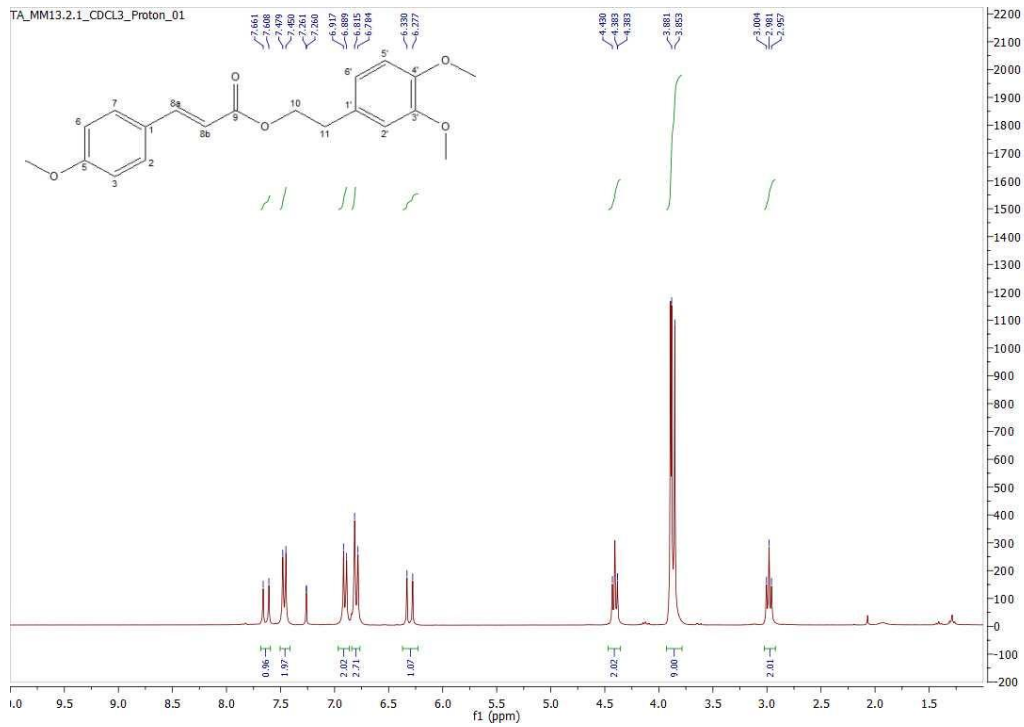
Παράρτημα Φασμάτων NMR



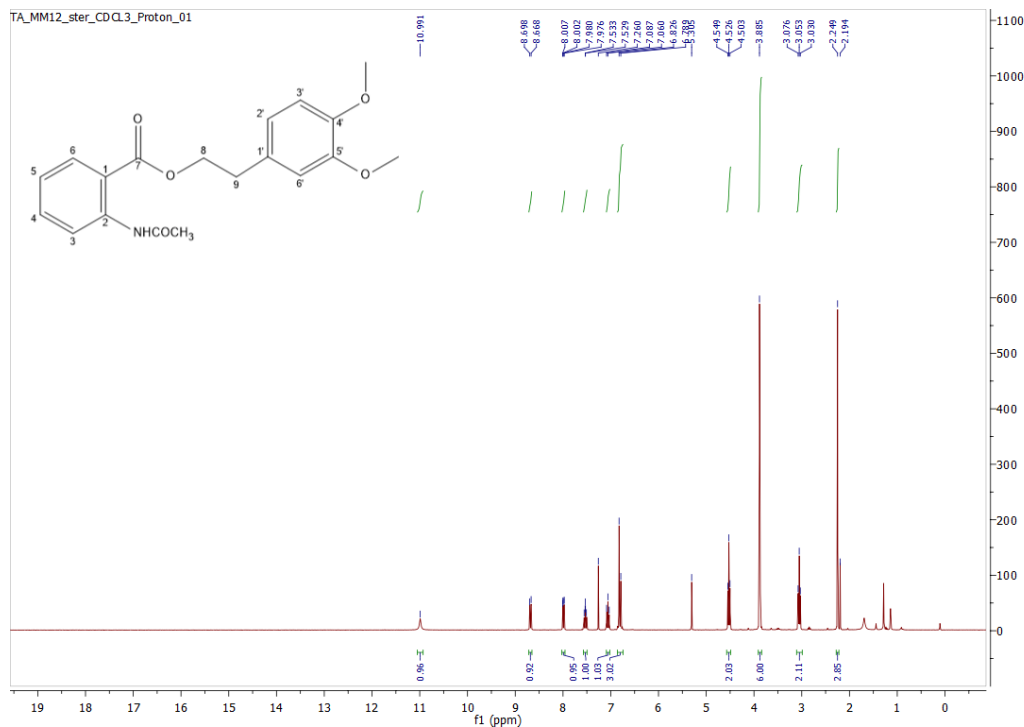
Φάσμα ¹H NMR της ένωσης 5 (CDCl₃, 300 MHz)



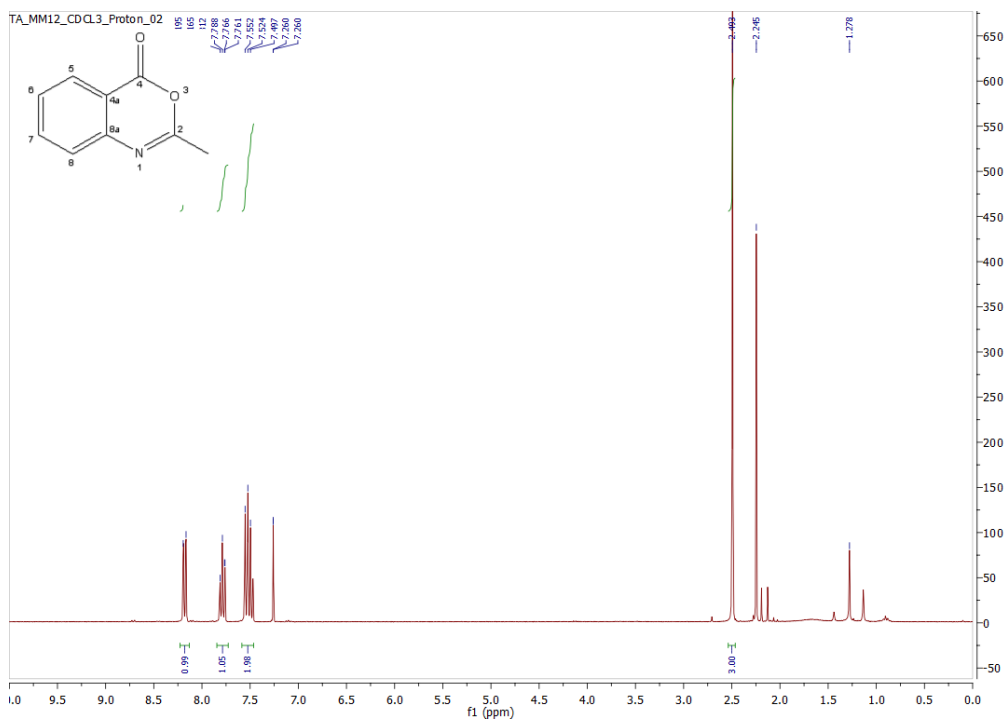
Φάσμα ¹H NMR της ένωσης 6 (CDCl₃, 300 MHz)



Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 7 (CDCl_3 , 300 MHz)

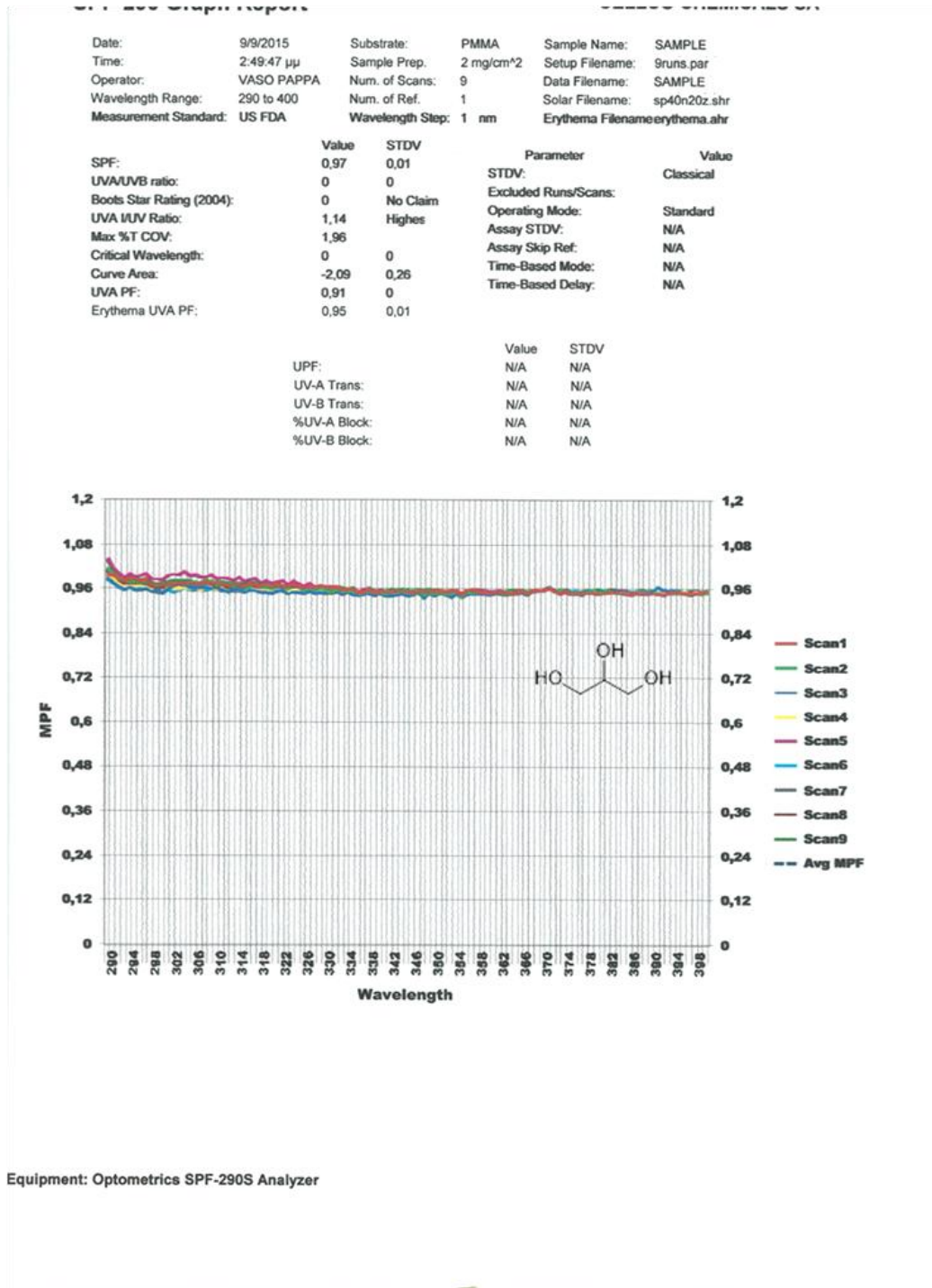


Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 9 (CDCl_3 , 300 MHz)



Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 8a (CDCl_3 , 300 MHz)

Παράρτημα Φασμάτων Απορρόφησης SPF



Φάσμα απορρόφησης SPF της γλυκερίνης

SPF-290 Graph Report

CELLCO CHEMICALS SA

Measurement Information

Date:	13/1/2016	Substrate:	PMMA	Sample Name:	SAMPLE E SUNSCREEN OIL
Time:	3:39:18 μμ	Sample Prep:	1.3mg/cm ²	Setup Filename:	9runs.par
Operator:	VASO PAPPA	Num. of Scans:	9	Data Filename:	SAMPLE E SUNSCREEN
Wavelength Range:	290 to 400	Num. of Ref.:	1	Solar Filename:	sp40n20z.shr
Measurement Standard:	US FDA	Wavelength Step:	1 nm	Erythema Filename:	erythema.ahr

Summary Results

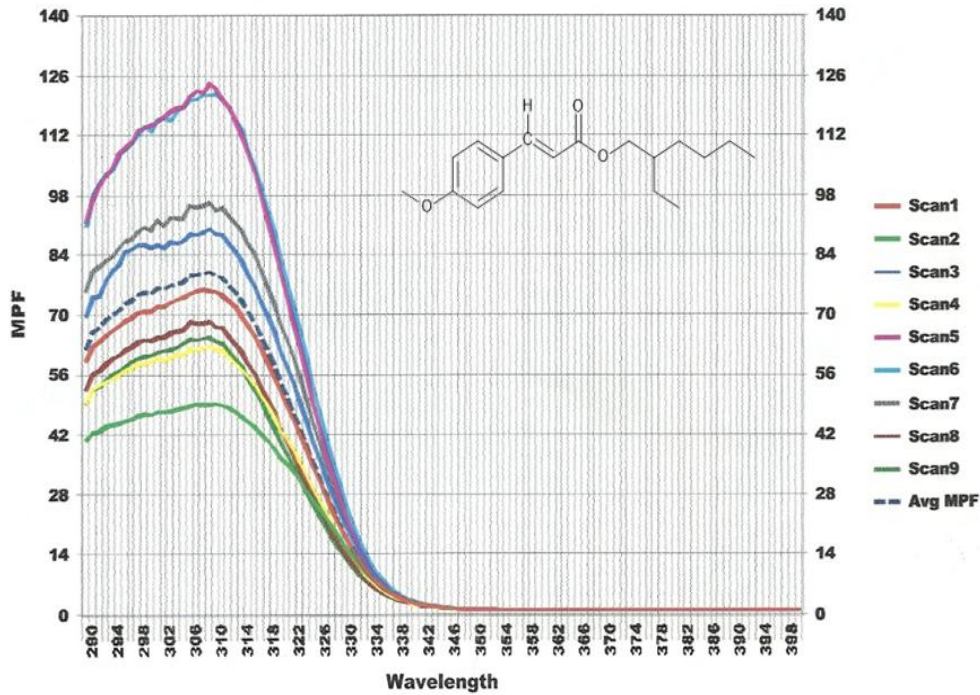
	Value	STDV
SPF:	12,64	0,84
UVA/UVB ratio:	0,172	0,01
Boots Star Rating (2004):	0	No Claim
UVA I/UV Ratio:	0,04	Low
Max %T COV:	30,8	
Critical Wavelength:	331,8	0,48
Curve Area:	81,44	5,93
UVA PF:	6,51	1,55
Erythema UVA PF:	2,39	0,06

Measurement Parameters

Parameter	Value
STDV:	Classical
Excluded Runs/Scans:	
Operating Mode:	Standard
Assay STDV:	N/A
Assay Skip Ref:	N/A
Time-Based Mode:	N/A
Time-Based Delay:	N/A

FABRICS

	Value	STDV
UPF:	N/A	N/A
UV-A Trans:	N/A	N/A
UV-B Trans:	N/A	N/A
%UV-A Block:	N/A	N/A
%UV-B Block:	N/A	N/A



Comments

Φάσμα απορρόφησης SPF του OMC

Measurement Information

Date:	13/1/2016	Substrate:	PMMA	Sample Name:	SAMPLE B1 SUNSCREEN
Time:	2:09:23 μμ	Sample Prep:	1.3mg/cm ²	Setup Filename:	9runs.par
Operator:	.VASO PAPPA	Num. of Scans:	8	Data Filename:	SAMPLE B1 SUNSCREEN
Wavelength Range:	290 to 400	Num. of Ref.:	1	Solar Filename:	sp40n20z.shr
Measurement Standard:	US FDA	Wavelength Step:	1 nm	Erythema Filename:	erythema.ahr

Summary Results

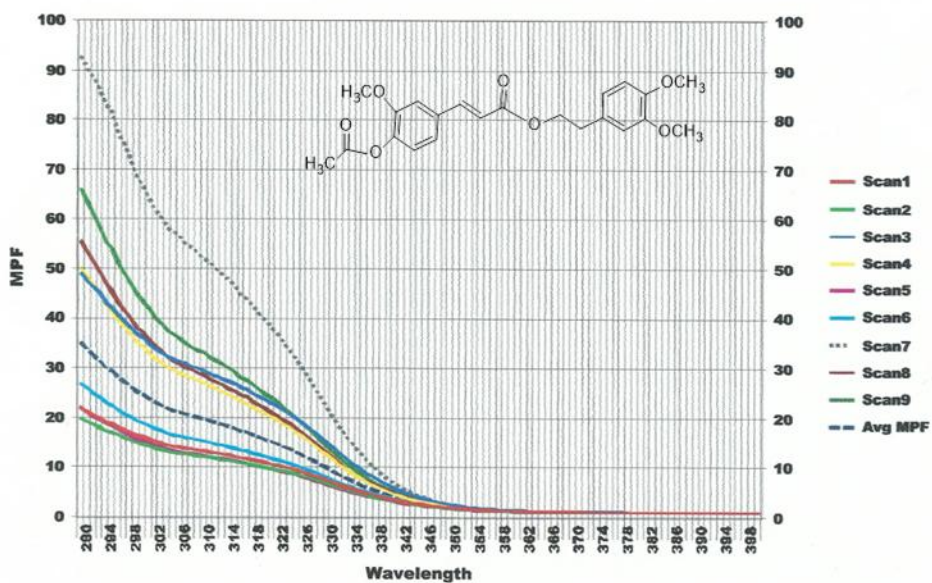
	Value	STDV
SPF:	10,13	2,54
UVA/UVB ratio:	0,242	0,01
Boots Star Rating (2004):	1	Minimum
UVA /UV Ratio:	0,19	Low
Max %T COV:	46,48	
Critical Wavelength:	340,2	0,85
Curve Area:	66,7	10,07
UVA PF:	3,6	0,99
Erythema UVA PF:	2,8	0,27

Measurement Parameters

Parameter	Value
STDV:	Classical
Excluded Runs/Scans:	7
Operating Mode:	Standard
Assay STDV:	N/A
Assay Skip Ref:	N/A
Time-Based Mode:	N/A
Time-Based Delay:	N/A

FABRICS

	Value	STDV
UPF:	N/A	N/A
UV-A Trans:	N/A	N/A
UV-B Trans:	N/A	N/A
%UV-A Block:	N/A	N/A
%UV-B Block:	N/A	N/A



Comments:

Equipment: Optometrics SPF-290S Analyzer

Φάσμα απορρόφησης SPF του εστέρα 6

Measurement Information

Date:	13/1/2016	Substrate:	PMMA	Sample Name:	SAMPLE A1 SUNSCREEN
Time:	1:59:26 μj	Sample Prep:	1.3mg/cm ²	Setup Filename:	9runs.par
Operator:	.VASO PAPPA	Num. of Scans:	9	Data Filename:	SAMPLE A1 SUNSCREEN
Wavelength Range:	290 to 400	Num. of Ref.:	1	Solar Filename:	sp40n20z.shr
Measurement Standard:	US FDA	Wavelength Step:	1 nm	Erythema Filename:	erythema.ahr

Summary Results

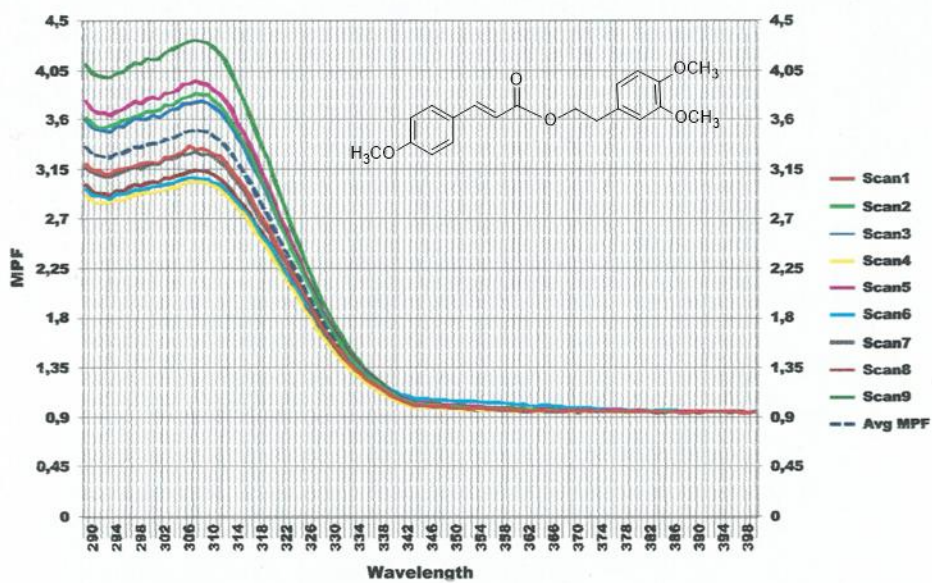
	Value	STDV
SPF:	2,71	0,27
UVA/UVB ratio:	0,092	0,01
Boots Star Rating (2004):	0	No Claim
UVA /UV Ratio:	-0,07	Low
Max %T COV:	12,38	
Critical Wavelength:	324,8	1,35
Curve Area:	19,4	2,18
UVA PF:	1,12	0,03
Erythema UVA PF:	1,35	0,04

Measurement Parameters

Parameter	Value
STDV:	Classical
Excluded Runs/Scans:	
Operating Mode:	Standard
Assay STDV:	N/A
Assay Skip Ref:	N/A
Time-Based Mode:	N/A
Time-Based Delay:	N/A

FABRICS

	Value	STDV
UPF:	N/A	N/A
UV-A Trans:	N/A	N/A
UV-B Trans:	N/A	N/A
%UV-A Block:	N/A	N/A
%UV-B Block:	N/A	N/A



Comments:

Equioment: Optometrics SPF-290S Analyzer

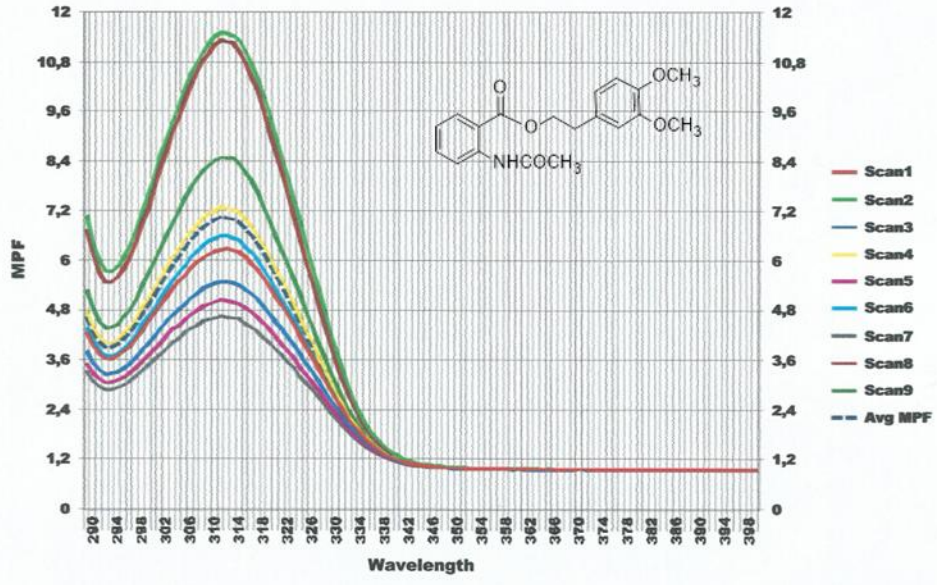
Φάσμα απορρόφησης SPF του εστέρα 7

Measurement Information			
Date:	8/9/2015	Substrate:	PMMA
Time:	12:33:13 μμ	Sample Prep:	2 mg/cm ²
Operator:	VASO PAPPA	Num. of Scans:	9
Wavelength Range:	290 to 400	Num. of Ref.:	1
Measurement Standard:	US FDA	Wavelength Step:	1 nm
Sample Name:	SAMPLE B1-SUNSCREEN		
Setup Filename:	9runs.par		
Data Filename:	SAMPLE B1-SUNSCREEN		
Solar Filename:	sp40n20z.shr		
Erythema Filename:	erythema.ahr		

Summary Results	Value	STDV
SPF:	4,22	0,91
UVA/UVB ratio:	0,141	0,01
Boots Star Rating (2004):	0	No Claim
UVA /UV Ratio:	-0,05	Low
Max %T COV:	30,92	
Critical Wavelength:	327,8	0,61
Curve Area:	30,75	5,73
UVA PF:	1,51	0,2
Erythema UVA PF:	1,63	0,1

Measurement Parameters	
Parameter	Value
STDV:	Classical
Excluded Runs/Scans:	
Operating Mode:	Standard
Assay STDV:	N/A
Assay Skip Ref:	N/A
Time-Based Mode:	N/A
Time-Based Delay:	N/A

FABRICS		
	Value	STDV
UPF:	N/A	N/A
UV-A Trans:	N/A	N/A
UV-B Trans:	N/A	N/A
%UV-A Block:	N/A	N/A
%UV-B Block:	N/A	N/A



Comments

Equipment: Optometrics SPF-290S Analyzer

Φάσμα απορρόφησης SPF του εστέρα 9

Measurement Information

Date:	13/1/2016	Substrate:	PMMA	Sample Name:	SAMPLE C1 SUNSCREEN
Time:	2:30:16 μμ	Sample Prep:	1.3mg/cm ²	Setup Filename:	9runs.par
Operator:	.VASO PAPPA	Num. of Scans:	9	Data Filename:	SAMPLE C1 SUNSCREEN
Wavelength Range:	290 to 400	Num. of Ref.:	1	Solar Filename:	sp40n20z.shr
Measurement Standard:	US FDA	Wavelength Step:	1 nm	Erythema Filename:	erythema.ahr

Summary Results

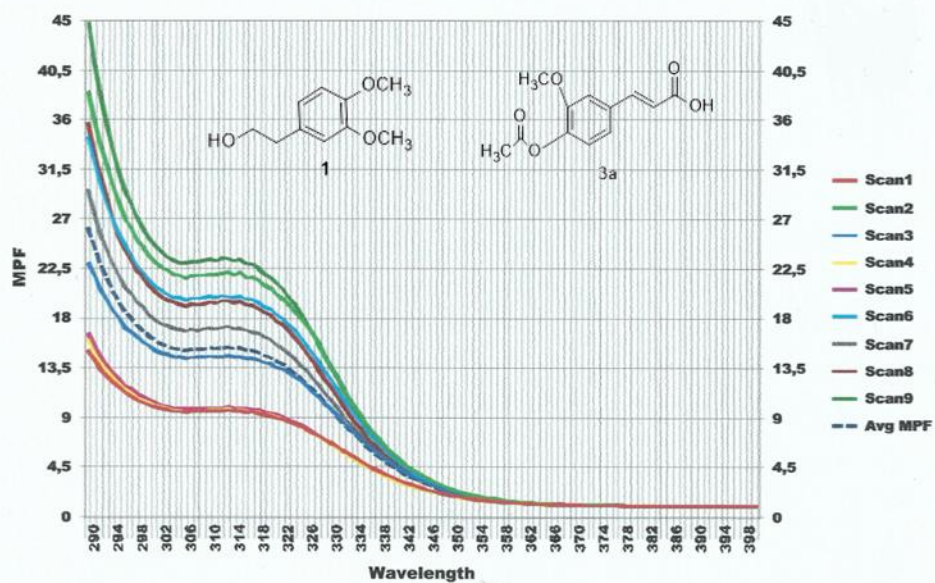
	Value	STDV
SPF:	9,08	2,2
UVA/UVB ratio:	0,277	0,01
Boots Star Rating (2004):	1	Minimum
UVA I/UV Ratio:	0,23	Low
Max %T COV:	42,17	
Critical Wavelength:	342,5	0,66
Curve Area:	63,8	8,83
UVA PF:	3,54	0,81
Erythema UVA PF:	2,9	0,27

Measurement Parameters

Parameter	Value
STDV:	Classical
Excluded Runs/Scans:	
Operating Mode:	Standard
Assay STDV:	N/A
Assay Skip Ref:	N/A
Time-Based Mode:	N/A
Time-Based Delay:	N/A

FABRICS

	Value	STDV
UPF:	N/A	N/A
UV-A Trans:	N/A	N/A
UV-B Trans:	N/A	N/A
%UV-A Block:	N/A	N/A
%UV-B Block:	N/A	N/A

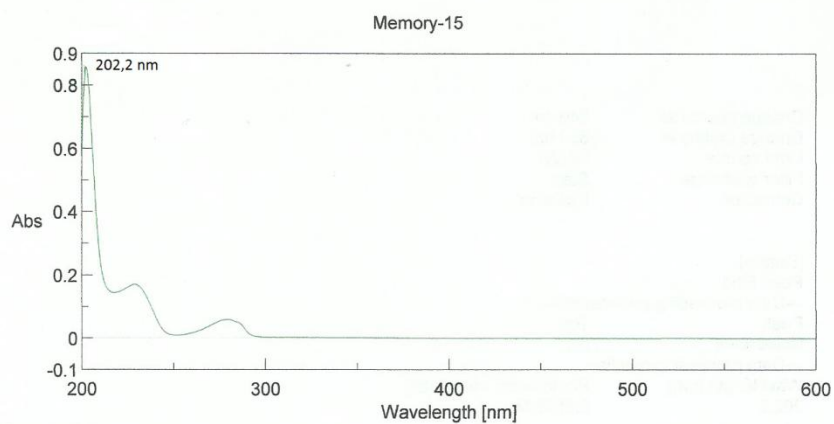


Comments

Equipment: Optometrics SPF-290S Analyzer

Φάσμα απορρόφησης SPF του εστέρα (6) και του ισομοριακού μίγματος των αρχικών ενώσεων (1) και (3a)

Παράρτημα Φασμάτων Απορρόφησης UV-Vis



[Comments]

Sample name
Comment
User
Division
Company NTUA

[Detailed Information]

Creation date 12/01/2016 13:18

Data array type Linear data array
Horizontal axis Wavelength [nm]
Vertical axis Abs
Start 600 nm
End 200 nm
Data interval 0.2 nm
Data points 2001

[Measurement Information]

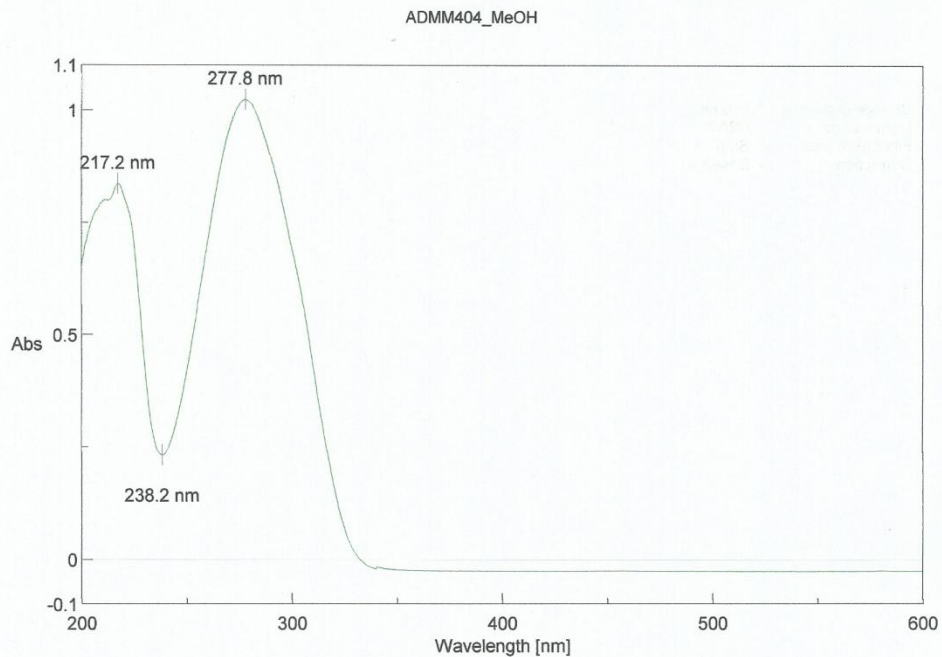
Instrument name UV/Vis/NIR
Model name V-770
Serial No. A009161801

Accessory USE-753
Accessory S/N A009161801
Cell
Ref. beam

Measurement date 12/01/2016 13:18

Photometric mode Abs
Measurement range 600 - 200 nm
Data interval 0.2 nm
UV/Vis bandwidth 1.0 nm
NIR bandwidth 4.0 nm
UV/Vis response 0.06 sec
NIR response 0.06 sec
Scan speed 400 nm/min

Φάσμα απορρόφησης UV-Vis της ένωσης 1



[Comments]
 Sample name
 Comment
 User
 Division
 Company

NTUA

ADMM404_MeOH

[Detailed Information]

Creation date 12/01/2016 17:13

Data array type Linear data array
 Horizontal axis Wavelength [nm]
 Vertical axis Abs
 Start 600 nm
 End 200 nm
 Data interval 0.2 nm
 Data points 2001

[Measurement Information]

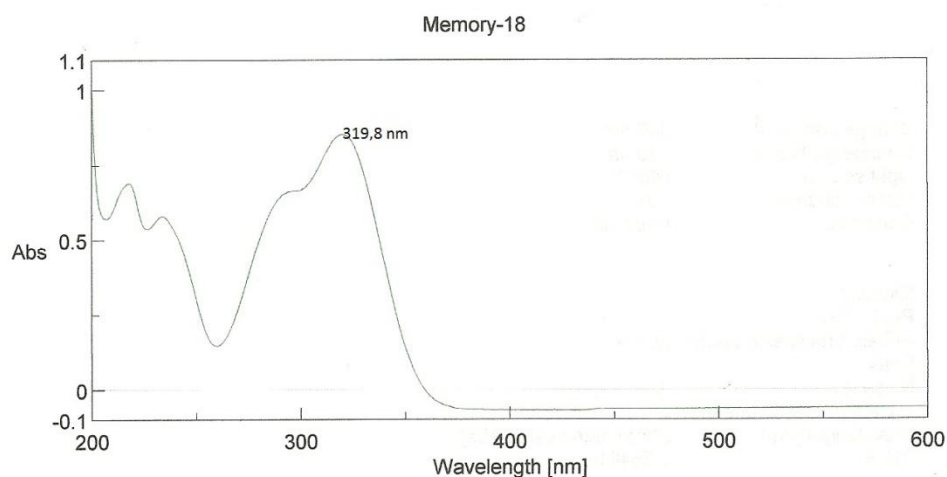
Instrument name UV/Vis/NIR
 Model name V-770
 Serial No. A009161801

Accessory USE-753
 Accessory S/N A009161801
 Cell
 Ref. beam

Measurement date 12/01/2016 17:10

Photometric mode Abs
 Measurement range 600 - 200 nm
 Data interval 0.2 nm
 UV/Vis bandwidth 1.0 nm
 NIR bandwidth 4.0 nm
 UV/Vis response 0.06 sec
 NIR response 0.06 sec
 Scan speed 400 nm/min
 Change source at 340 nm

Φάσμα απορρόφησης UV-Vis της ένωσης 2a



[Comments]

Sample name
 Comment
 User
 Division
 Company NTUA

[Detailed Information]

Creation date 12/01/2016 14:33
 Data array type Linear data array
 Horizontal axis Wavelength [nm]
 Vertical axis Abs
 Start 600 nm
 End 200 nm
 Data interval 0.2 nm
 Data points 2001

[Measurement Information]

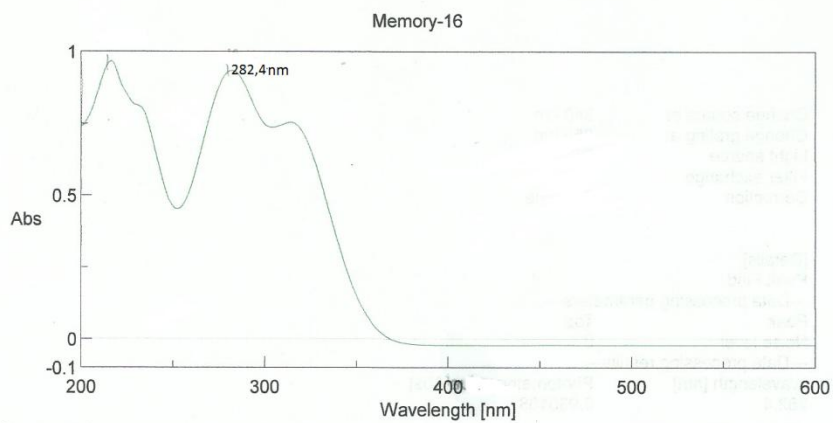
Instrument name UV/Vis/NIR
 Model name V-770
 Serial No. A009161801

Accessory USE-753
 Accessory S/N A009161801
 Cell
 Ref. beam

Measurement date 12/01/2016 14:33

Photometric mode Abs
 Measurement range 600 - 200 nm
 Data interval 0.2 nm
 UV/Vis bandwidth 1.0 nm
 NIR bandwidth 4.0 nm
 UV/Vis response 0.06 sec
 NIR response 0.06 sec
 Scan speed 400 nm/min

Φάσμα απορρόφησης UV-Vis της ένωσης 3



[Comments]

Sample name
 Comment
 User
 Division
 Company NTUA

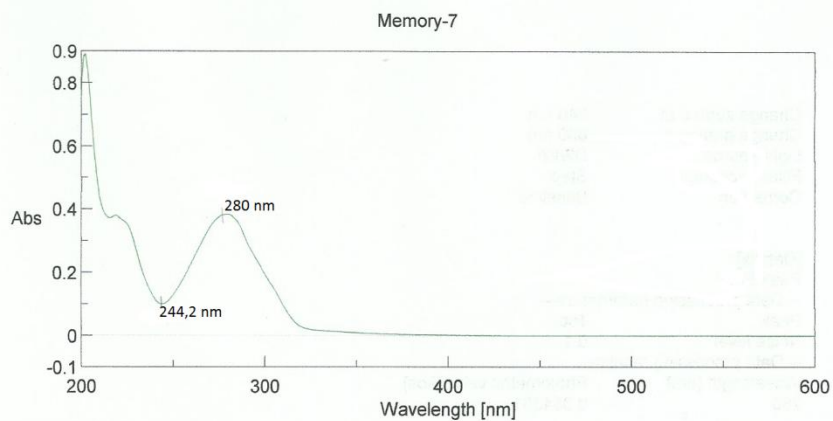
[Detailed Information]

Creation date 12/01/2016 13:58
 Data array type Linear data array
 Horizontal axis Wavelength [nm]
 Vertical axis Abs
 Start 600 nm
 End 200 nm
 Data interval 0.2 nm
 Data points 2001

[Measurement Information]

Instrument name UV/Vis/NIR
 Model name V-770
 Serial No. A009161801
 Accessory USE-753
 Accessory S/N A009161801
 Cell
 Ref. beam
 Measurement date 12/01/2016 13:57
 Photometric mode Abs
 Measurement range 600 - 200 nm
 Data interval 0.2 nm
 UV/Vis bandwidth 1.0 nm
 NIR bandwidth 4.0 nm
 UV/Vis response 0.06 sec
 NIR response 0.06 sec
 Scan speed 400 nm/min

Φάσμα απορρόφησης UV-Vis της ένωσης 3a



[Comments]

Sample name
 Comment
 User
 Division
 Company NTUA

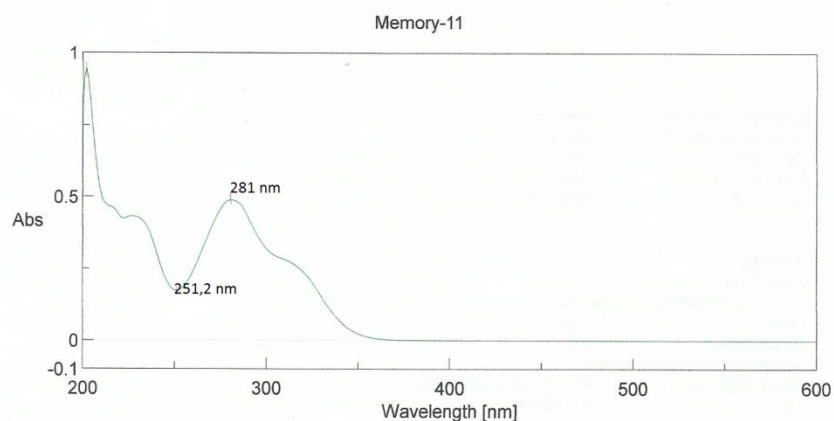
[Detailed Information]

Creation date 12/01/2016 11:18
 Data array type Linear data array
 Horizontal axis Wavelength [nm]
 Vertical axis Abs
 Start 600 nm
 End 200 nm
 Data interval 0.2 nm
 Data points 2001

[Measurement Information]

Instrument name UV/Vis/NIR
 Model name V-770
 Serial No. A009161801
 Accessory USE-753
 Accessory S/N A009161801
 Cell
 Ref. beam
 Measurement date 12/01/2016 11:18
 Photometric mode Abs
 Measurement range 600 - 200 nm
 Data interval 0.2 nm
 UV/Vis bandwidth 1.0 nm
 NIR bandwidth 4.0 nm
 UV/Vis response 0.06 sec
 NIR response 0.06 sec
 Scan speed 400 nm/min

Φάσμα απορρόφησης UV-Vis του εστέρα 5



[Comments]
 Sample name
 Comment
 User
 Division
 Company

NTUA

Memory-11

[Detailed Information]

Creation date 12/01/2016 12:03

Data array type Linear data array
 Horizontal axis Wavelength [nm]
 Vertical axis Abs
 Start 600 nm
 End 200 nm
 Data interval 0.2 nm
 Data points 2001

[Measurement Information]

Instrument name UV/Vis/NIR
 Model name V-770
 Serial No. A009161801

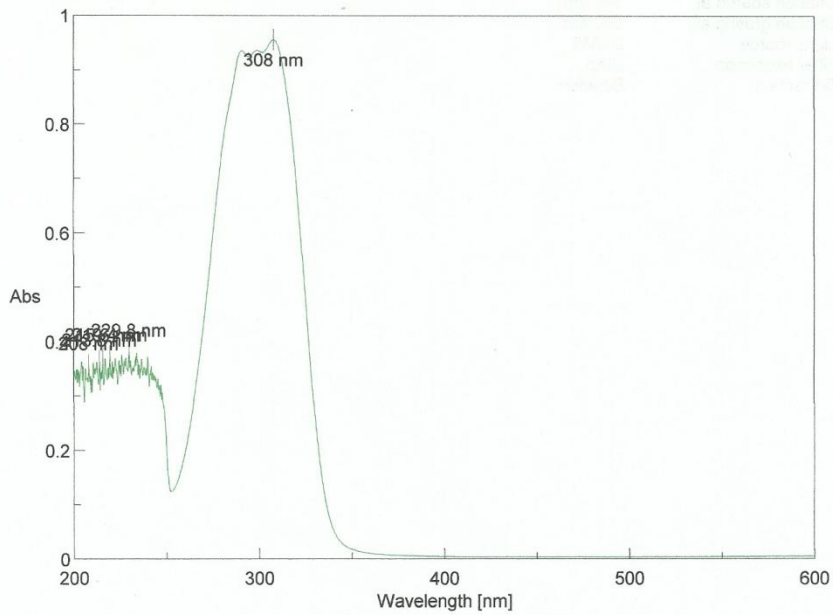
Accessory USE-753
 Accessory S/N A009161801
 Cell
 Ref. beam

Measurement date 12/01/2016 12:02

Photometric mode Abs
 Measurement range 600 - 200 nm
 Data interval 0.2 nm
 UV/Vis bandwidth 1.0 nm
 NIR bandwidth 4.0 nm
 UV/Vis response 0.06 sec
 NIR response 0.06 sec
 Scan speed 400 nm/min

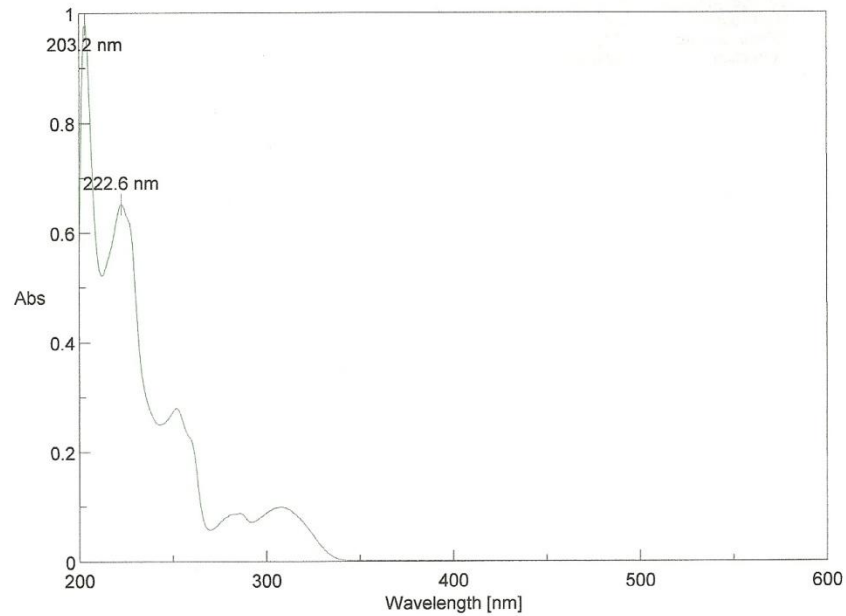
Φάσμα απορρόφησης UV-Vis του εστέρα 6

ADMM378_0.016_EtOAc.jws



[Comments]		ADMM378_0.016_EtOAc.jws
Sample name		
Comment		
User		
Division		
Company	NTUA	
		[Detailed Information]
		Creation date 12/10/2015 14:13
		Date modified 12/10/2015 14:17
		Data array type Linear data array
		Horizontal axis Wavelength [nm]
		Vertical axis Abs
		Start 600 nm
		End 200 nm
		Data interval 0.2 nm
		Data points 2001
[Measurement Information]		
Instrument name	UV/Vis/NIR	
Model name	V-770	
Serial No.	A009161801	
Accessory	USE-753	
Accessory S/N	A009161801	
Cell		
Ref. beam		
Measurement date	12/10/2015 14:13	
Photometric mode	Abs	
Measurement range	600 - 200 nm	
Data interval	0.2 nm	
UV/Vis bandwidth	1.0 nm	
NIR bandwidth	4.0 nm	
UV/Vis response	0.06 sec	
NIR response	0.06 sec	
Scan speed	400 nm/min	
Change source at	340 nm	

Φάσμα απορρόφησης UV-Vis του εστέρα 7



[Comments]		Memory-1
Sample name		
Comment		
User		[Detailed Information]
Division		Creation date 13/10/2015 14:41
Company	NTUA	Date modified 13/10/2015 14:42
		Data array type Linear data array
		Horizontal axis Wavelength [nm]
		Vertical axis Abs
		Start 600 nm
		End 200 nm
		Data interval 0.2 nm
		Data points 2001
[Measurement Information]		
Instrument name	UV/Vis/NIR	
Model name	V-770	
Serial No.	A009161801	
Accessory	USE-753	
Accessory S/N	A009161801	
Cell		
Ref. beam		
Measurement date	13/10/2015 14:40	
Photometric mode	Abs	
Measurement range	600 - 200 nm	
Data interval	0.2 nm	
UV/Vis bandwidth	1.0 nm	
NIR bandwidth	4.0 nm	
UV/Vis response	0.06 sec	
NIR response	0.06 sec	
Scan speed	400 nm/min	
Change source at	340 nm	
Change grating at	850 nm	
Light source	D2/WI	

Φάσμα απορρόφησης UV-Vis του εστέρα 9